

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-525793

(P2001-525793A)

(43) 公表日 平成13年12月11日 (2001. 12. 11)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページコード* (参考)
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/44		A 6 1 K 31/44	
31/4439		31/4439	
31/444		31/444	
31/47		31/47	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 89 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平9-540408	(71) 出願人	ノボ ノルディスク アクティールスカ ブ デンマーク国, デーコ—2880 バグスバ エルト, ノボ アレ
(86) (22) 出願日	平成9年5月14日 (1997. 5. 14)	(72) 発明者	アンケルセン, ミカエル デンマーク国, デーコ—2000 フレデリ クスベルク, ダルガシャーベ 34 1. テ ーホー.
(85) 翻訳文提出日	平成10年11月12日 (1998. 11. 12)	(72) 発明者	スティドセン, カーステン エンガールト デンマーク国, デーコ—2880 バグスバ エルト, ハスベゴルトスバイ 63
(86) 国際出願番号	P C T / D K 9 7 / 0 0 2 2 2	(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外4名)
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 4 3 2 7 8		
(87) 国際公開日	平成9年11月20日 (1997. 11. 20)		
(31) 優先権主張番号	0 5 7 6 / 9 6		
(32) 優先日	平成8年5月14日 (1996. 5. 14)		
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		

最終頁に続く

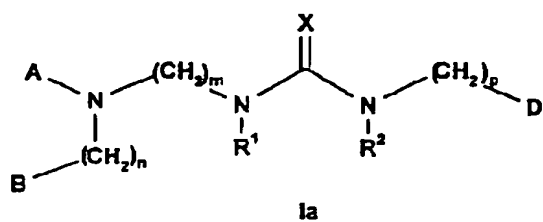
(54) 【発明の名称】 ソマトスタチンの作動因子及び拮抗因子

(57) 【要約】

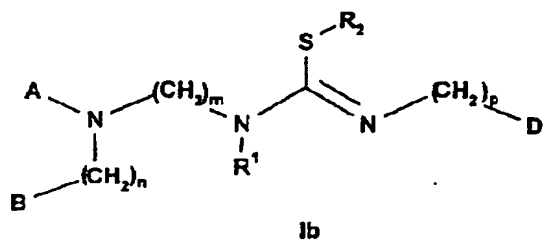
本発明はヒトソマトスタチンレセプターサブタイプに対する結合に関連する医学的障害を処置するために有用なソマトスタチンリガンド (I a) 又は (I b) (式中、Xは=S, =O, =NH, =NCOPh又は=N (CN) であり、Aは任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたアリールであり、Dは任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたアリールである) 又はその薬理学的に許容される塩に関する。

【特許請求の範囲】

1. 一般式 Ia の化合物



又は



(式中、

m は 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

n は 1, 2 又は 3 であり、

p は 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

R¹ 及び R² は独立して、水素であるか、又は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシもしくはアリールにより置換された C₁₋₆-アルキルであり、

、

X は =S, =O, =NH, =NCOPh 又は =N(CN) であり、

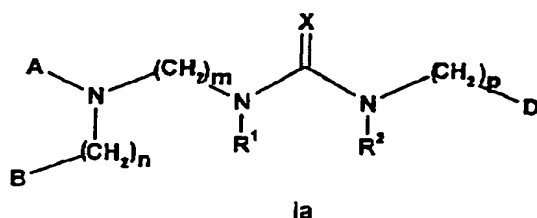
A は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたアリールであり、

B は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたアリールであり、

D は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたアリール又はアミノである)

又はその薬理学的に許容される塩。

2. 一般式 I a の化合物



(式中、

m は 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

n は 1, 2 又は 3 であり、

p は 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

R¹ 及び R² は独立して、水素であるか、又は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシもしくはアリールにより置換された C₁₋₆-アルキルであり、

X は = S, = O, = NH, = NCOPh 又は = N (CN) であり、

A は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたアリールであり、

B は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたアリールであり、

D は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたアリール又はアミノである)

又はその薬理的に許容される塩。

3. X が = S である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

4. A が任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又はトリアジニルである、先の請求項のいずれか 1 項記載の化合物。

5. A が任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ又はアリールにより置換されたピリジン又はキノリン、好

ましくはピリジン、プロモもしくはニトロで置換されたピリジン、又はキノリンである、請求項4記載の化合物。

6. Bが任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ又はアリールにより置換されたフェニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、チエニル、フラニル又はピリジニルである、先の請求項のいずれか1項記載の化合物。

7. Bが任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ又はアリールにより置換されたフェニル又はナフチル、好ましくはプロモもしくは2個のクロロにより置換されたフェニル、又はナフチルである、請求項6記載の化合物。

8. Dが任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ又はアリールにより置換されたアミノ、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリジニルアミノ、ピリミジニルアミノ、ピペリジニルアミノ、ピロリジニルアミノ、ピペラジニルアミノ、

モルホリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル又はオキサジアゾリルである、先の請求項のいずれか1項記載の化合物。

9. Dが任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ又はアリールにより置換されたイミダゾル、モルホリニル、ピロリジニル、アミノ又はピリジニルアミノ、好ましくはイミダゾル、モルホリニル、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジニルアミノ、アミノ又はピリジニルである、請求項8記載の化合物。

10. R_1 及び R_2 が独立して水素又は C_{1-6} -アルキル、好ましくは水素又はメチルである、先の請求項のいずれか1項記載の化合物。

11. 下記の群：

$N1 - [3 - (イミダゾル - 4(5) - イル) プロピル] - N2 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) - アミノ] プロピル]$
 $- S - メチルイソチオユレア$ 又はそのヨウ素酸塩、二塩酸塩；

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) 3 - (3 - (1H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (1H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア又はその二塩酸塩 ;

1 - (4 - アミノブチル) - 3 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) チオユレア ;

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3

, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) チオユレア ;

1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - N, N - ジメチルアミノプロピル) チオユレア ;

1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (イミダゾル - 1 - イル) プロピル) チオユレア又はその二臭素酸塩 ;

1 - (4 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブチル) - 3 - (3 - (イミダゾル - 1 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - (4 - (N - (3, 4 - ジクロロベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブチル) - 3 - (3 - (イミダゾル - 1 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (イミダゾル - 1 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - (4 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - (3 - (イミダゾル - 1 - イル) プロピル

）チオユレア；

1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - (N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル)

チオユレア；

1 - (4 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3

, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピル) チオユレア；

1 - (5 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ペンチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピル) チオユレア；

1 - (4 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - (2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル) チオユレア；

1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル) チオユレア；

1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピル) チオユレア；

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - ((ナフト - 1 - イル) メチル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピル) チオユレア；

1 - (4 - アミノブチル) - 3 - (3 - (N - 5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - ((ナフト - 1 - イル) メチル) アミノ) プロピル) チオユレア；

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (2 - (ピリド - 2 - イル) エチル) チオユレア；

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロ

ロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (ピロリジン-1-イル) プロピル) チオユレア ;

1 - (4 - アミノブチル) - 3 - [3 - [N - (5 - プロモピリ
ド-2-イル)] - [N - (3, 4 - ジクロロベンジル)] アミノプロピル] チ
オユレア ;

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン-2-イル) - N - (3, 4 - ジクロ
ロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - (N - (ピリジン-2-イル) ア
ミノ) プロピル) チオユレア ;

1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジン-2-イル) - N - (3, 4 - ジクロ
ロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) チオユレ
ア ;

1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジン-2-イル) - N - (3, 4 - ジクロ
ロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (ピロリジン-1-イル) プロピル
) チオユレア ;

1 - (2 - (N - (5 - ニトロピリジン-2-イル) - N - (3, 4 - ジクロ
ロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (1H-イミダゾル-4-イル) プ
ロピル) チオユレア ;

1 - [3 - [((4 - プロモベンジル) ピリジン-2-イル) アミノ] プロピ
ル] - 3 - [2 - (1H-イミダゾル-4-イル) プロピル] グアニジン ;

1 - [3 - [((4 - プロモベンジル) ピリジン-2-イル) アミノ] プロピ
ル] - 3 - [2 - (1H-イミダゾル-4-イル) エチル] グアニジン ;

1 - [3 - [((4 - プロモベンジル) ピリダジン-2-イル) アミノ] プロ
ピル] - 3 - [3 - (1H-イミダゾル-4-イル) プロピル] グアニジン ;

1 - [3 - [((4 - プロモベンジル) ピリジン-3-イル) アミノ] プロピ
ル] - 3 - [3 - (1H-イミダゾル-4-イル) エチル] グアニジン ;

1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリミジン-
2-イル) アミノ] プロピル] - 3 - [3 - (1H-イミダゾル-4-イル) プ

ロピル] グアニジン ;

1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [3 - (1 H - イミダゾル - 1 - イル) プロピル] グアニジン ;

1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [3 - [N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] グアニジン ;

1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] グアニジン ;

1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] グアニジン ;

1 - メチル - 1 - [3 - [N , N - ジメチルアミノ] プロピル] - 3 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] グアニジン ;

1 - ベンゾイル - 2 - [3 - [(4 - プロモベンジル) キノル - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル] グアニジン ;

1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (キノリン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル] グアニジン又はその三塩酸塩 ; 又は

1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (キノリン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - ベンゾイル - 3 - [3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル] グアニジン

より選ばれる請求項 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 又は 10

いずれか 1 項記載の化合物。

12. 活性成分として先の化合物請求項のいずれか 1 項記載の一般式 I の化合物又はその薬理学的に許容される塩を、薬理学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んで成る、薬理組成物。

13. 約10～約200mgの一般式Ⅰの化合物又はその薬理学的に許容される塩を含んで成る、単位投与形態における請求項12記載の組成物。

14. ソマトスタチン作動因子又は拮抗因子の生物学的作用を調節するための薬理組成物であって、活性成分として先の化合物請求項のいずれか1項記載の一般式Ⅰの化合物又はその薬理学的に許容される塩を、薬理学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んで成る、薬理組成物。

15. 経口、経鼻、肺又は非経腸投与のための請求項12～14のいずれか1項記載の薬理組成物。

16. ソマトスタチン作動因子又は拮抗因子の生物学的作用も調節するための方法であって、それを必要とする被検体に、有効な量の先の化合物請求項のいずれか1項記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩又は先の組成物請求項のいずれか1項記載の組成物を投与することを含んで成る方法。

17. 先の化合物請求項のいずれか1項記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩の前記有効量が、1日当たり約0.0001～約100mg/体重1kg、好ましくは1日当たり約0.001～約50mg/体重1kgの範囲である、請求項16記載の方法。

18. 医薬品の調製のための、先の化合物請求項のいずれか1項記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩の利用。

19. ソマトスタチン作動因子又は拮抗因子の生物学的作用を調節するための医薬品の製造のための先の化合物請求項のいずれか1項

記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩の利用。

20. 薬学、治療及び診断技術の開発のための先の化合物請求項のいずれか1項記載の化合物の利用。

21. 哺乳動物における予防又は治療応答を供するための方法であって、先の化合物請求項のいずれか1項記載の薬理学的に有効な量の1又は複数種の化合物を前記哺乳動物に投与することによる方法。

22. 下記の群

1 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) - 3 - (2 - (N - ベンジル - N - (3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) エチル) グアニジン ;

1 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) - 3 - (5 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) ペンチル) グアニジン ; 又は

1 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) - 3 - (4 - (N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブチル) グアニジン、

又はその薬理的に許容される塩から選ばれる化合物のソマトスタチン作動因子又は拮抗因子の生物学的作用を調節するための医薬品の調製のための利用。

23. SST1, SST2, SST3, SST4及びSST5より選ばれる1又は2種のソマトスタチンレセプタータンパク質に対して選択的親和性を有する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド。

24. SST1に対して親和性を有する請求項1, 2又は23記載の化合物。

25. SST2に対して親和性を有する請求項1, 2又は23記載の化合物。

26. SST3に対して親和性を有する請求項1, 2又は23記載の化合物。

27. SST4に対して親和性を有する請求項1, 2又は23記載の化合物。

28. SST5に対して親和性を有する請求項1, 2又は23記載の化合物。

29. ソマトスタチン作動因子又は拮抗因子の生物学的作用を調節するための薬理組成物であって、活性成分として請求項23~28のいずれか1項記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んで成る組成物。

30. ソマトスタチン作動因子又は拮抗因子の生物学的作用を調節するための医薬品の調製のための請求項23~28のいずれか1項記載の化合物又はその薬理的に許容される塩の作用。

【発明の詳細な説明】

ソマトスタチンの作動因子及び拮抗因子

発明の分野

本発明はヒトソマトスタチンレセプターサブタイプに対する結合に関連する医学的障害を処置するための化合物、それを含む組成物及びその利用に関連する。

発明の背景

ソマトスタチン（ソマトトロピン放出阻害因子：SRIF）、即ち下垂体前葉細胞からの成長ホルモンの放出を阻害する能力に基づきヒツジ視床下部から最初に単離されたテトラデカペチド（Brazeau, P. ら、Science 179, 77-79, 1973）はいくつかのその他の組織においても存在することが示された（Reichlin, S., N. Engl. J. Med. 309, 1495-1501, 1983及び前掲1556-1563を参照のこと）。ソマトスタチンはニューロン活性並びに内分泌及び外分泌の調節因子として幅広く機能することが明らかである。成長ホルモン、プロラクチン、グルカゴン、インスリン、ガストリン及び甲状腺刺激ホルモンの如き様々なホルモンの放出に対するかかるペプチドの阻害作用が発表されている（Wass, J.A.H. Endocrinology編、de Grott, L.J. vol. 1, 152-166, 1989を参照のこと）。ソマトスタチンは2種類の生物活性産物、即ち、SRIF-14（SRIF）及びN末端において伸長したSRIFの同類物SRIF-28を含むペプチドの系統発生的に原型多重遺伝子ファミリーに属することで知られる。

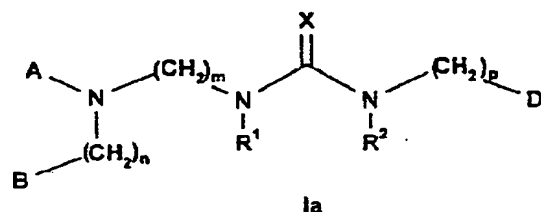
SRIFの調節機能は特定の膜レセプターにより媒介される。現在、SRIFレセプターの薬効を調べるのには作動因子しかない。高親和性

の飽和可能な結合部位が数多くの組織、例えば下垂体腺、脳及び膵臓において示されている。ここ数年の間、5種類のソマトスタチンレセプター遺伝子のクローニング及び単離が様々な種について報告されている（ヒト、ラット、マウス及びウシ）。コードされたタンパク質の構造分析はソマトスタチンレセプタータンパク質（SST1-SST5）が、下垂体膜にかかった7つの領域を有するGタンパク質複合化レセプターの超科に属する際立ったレセプターサブファミリー（A5サブファミリー）であることを示す。

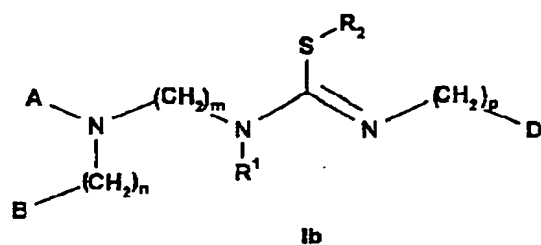
小環状ペプチドのペプチド骨格を β -D-グルコース足場（スカフォールド）（Hirschmann, R. ら J. Am. Chem. Soc. 115, 12550-12568, 1993）又はキシロフラノース足場（Papageorgiou, C ら Bioorg. Med. Chem. Lett. 2, 135-140, 1992）又はベンゾジアゼピノン足場（Papageorgiou, C & Borer, X., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 267-272, 1996）で置換した非ペプチド構造の開発に基づく最近の研究は低いソマトスタチンレセプター親和力を示した。しかしながら、これらの構造は非選択的であり、 β 2 アドレナリン作用レセプター及びタチキニンレセプターの双方に対して強めの親和力を示す。従って、非ペプチド起源の選択的、競合性ソマトスタチンレセプターリガンドの開発の成功を収めた報告がない。

発明の概要

従って、本発明は次式 I a 又は I b の化合物



又は



（式中、

m は 2, 3, 4, 5 又は 6、好ましくは 2, 3, 4 又は 5 であり、

n は 1, 2 又は 3、好ましくは 1 であり、

p は 1, 2, 3, 4, 5 又は 6、好ましくは 2, 3 又は 4 であり、

R¹ 及び R² は独立して水素、又はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシもしくはアリールにより任意的に置換された C₁-アルキルであり、

X は $=S$, $=O$, $=NH$, $=NCOPh$ 又は $=N(CN)$ であり、

A はアリール、好ましくはピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又はトリアジニルであって、1又は複数個の、好ましくは1又は2個のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されている基であり、

B はアリール、好ましくはフェニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、チエニル、フラニル又はピリジニルであって、1又は複数個の、好ましくは1又は2個のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されている基であり、

D はアリール、好ましくはイミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリ

ル、イソキサゾリル又はオキサジアゾリルであって、1又は複数個の、好ましくは1又は2個のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されている基であるか；又は

アミノ、ピペリジニル、ピロリジニル又はモルホリニルであって、 C_{1-6} -アルキル又はアリールにより任意的に置換された基である）及びその薬理学的に許容される塩に関する。

式 I a 又は I b の化合物は、分割された純粋な、又は部分的に精製された光学異性体の形態における任意の光学異性体、又はそれらのラセミ混合物を含んで成る。

式 I a の化合物の一の態様において、X は $=S$, $=NH$, $=NCOPh$ 又は $=N-CN$ 、好ましくは $=S$, $=NH$ 又は $=NCOPh$ である。

式 I a 又は I b の化合物の別の態様において、A はピリジニル、例えばピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、キノリニル、例えばキノル-2-イル、イソキノリニル、ピリミジニル、例えばピリミジン-2-イル、ピラジニル、ピリダジニル、例えばピリダジン-2-イル又はトリアジニルであって、任意的に1個のハロゲン、例えば5-ブロモ、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、例えば5-ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ又はアリールにより置換された基である

。

好ましくはAは任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ又はアリールにより置換されたピリジニル又はキノリニル、好ましくはピリジニル、ブromoもしくはニトロにより置換されたピリジニル、又はキノリニルである。

式I a又はI bの化合物の更なる態様において、Bはフェニル、ナフチル、例えばナフトー1-イル又はナフトー2-イル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、チエニル、フラニル又はピリ

ジニルであって、任意的に1又は2個のハロゲン、例えば4-ブromo又は3, 4-ジクロロ、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ又はアリールにより置換された基である。

好ましくは、Bはフェニル又はナフチルであって、任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ又はアリールにより置換された基、好ましくはブromoもしくは2個のクロロにより置換されたフェニル、又はナフチル、例えばナフトー1-イルである。

式I a又はI bの化合物の更なる態様において、Dはアミノ、イミダゾリル、例えば1H-イミダゾル-4-イル又はイミダゾル-1-イル、ピリジニル、例えばピリジン-2-イル、ピリミジニル、ペペリジニル、ピロリジニル、例えばピロリジン-1-イル、ペペラジニル、ピリジニルアミノ、ピリミジニルアミノ、ペペリジニルアミノ、ピロリジニルアミノ、ペペラジニルアミノ、モルホリニル、例えばモルホリン-4-イル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル又はオキサゾリルであって、任意的に1又は2個のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ又はアリールにより置換された基である。

好ましくはDはイミダゾリル、モルホリニル、ピロリジニル、アミノ又はピリジニルアミノであって、任意的に1又は2個のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ又はアリールにより置換された基、好ましくはイミダゾリル、モルホリニル、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジニルアミ

ノ、アミノ又はピリジニルである。

式 I a 又は I b の化合物の更なる態様において、 R_1 及び R_2 は独立して水素又は C_{1-6} アルキル、好ましくは水素又はメチルである。

ヘテロアリール又はアリールが置換されているとき、かかる置換基は任意の環位置にあってよく、それは簡単に当業者により認識できうる。

別の観点において、本発明は SST1, SST2, SST3, SST4 及び SST5 より選ばれるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して親和性を有する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドに関する。

非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドの態様において、当該リガンドは SST1, SST2, SST3, SST4 及び SST5 より選ばれる 1 又は 2 種のソマトスタチンレセプタータンパク質に対して選択的親和性を有する。

非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドの更なる態様において、当該リガンドは SST1 に対して選択的親和性を有する。

非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドの更なる態様において、当該リガンドは SST2 に対して選択的親和性を有する。

非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドの更なる態様において、当該リガンドは SST3 に対して選択的親和性を有する。

非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドの更なる態様において、当該リガンドは SST4 に対して選択的親和性を有する。

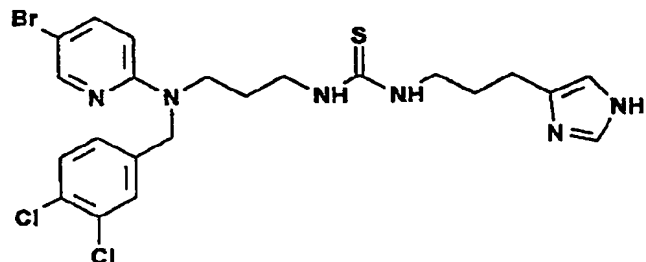
非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドの更なる態様において、当該リガンドは SST5 に対して選択的親和性を有する。

非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドの更なる別の態様において、当該リガンドは SST1 及び SST2, SST2 及び SST3, SST3 及び SST4, SST4 及び SST5, SST1 及び SST3, SST2 及び SST4、又は SST3 及び SST5 に対して選択的親和性を有する。

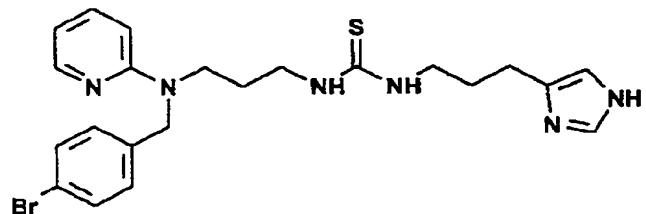
発明の詳細な説明

本発明の特定の化合物の例は下記の通りである：

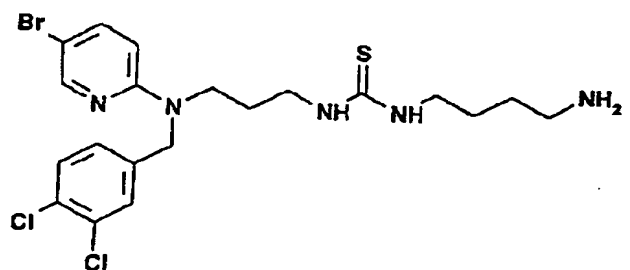
1 - (3 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



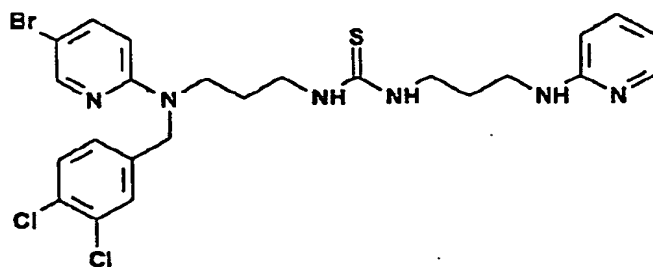
1 - (3 - (N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



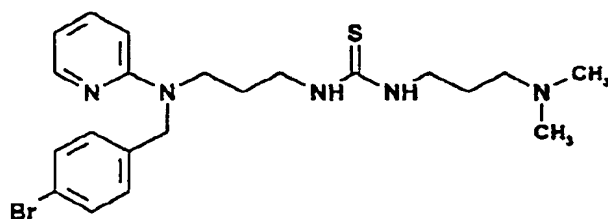
1 - (4 - アミノブチル) - 3 - (3 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) チオユレア



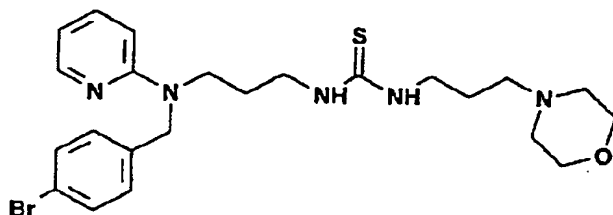
1 - (3 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (N - ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) チオユレア



1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (N , N - ジメチルアミノ) プロピル) チオユレア

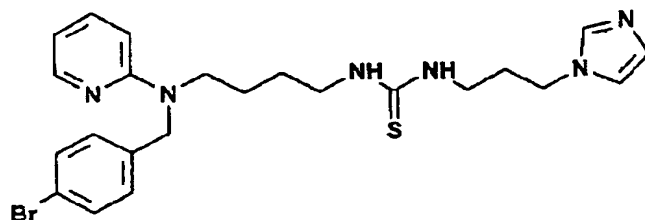


1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル) チオユレア



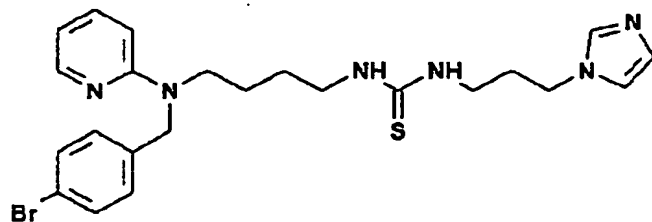
1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (イミダゾール - 1 - イル)

プロピル) チオユレア

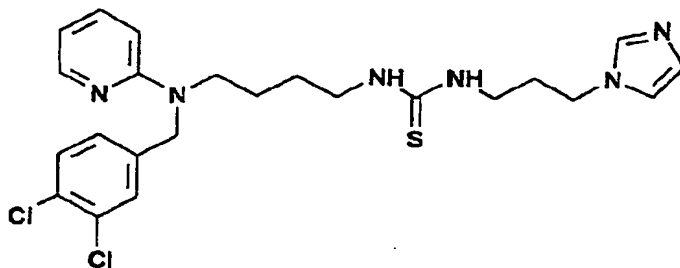


1 - (4 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ

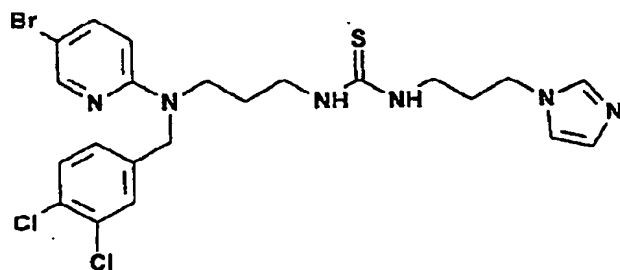
) ブチル) - 3 - (3 - (イミダゾール - 1 - イル) プロピル) チオユレア



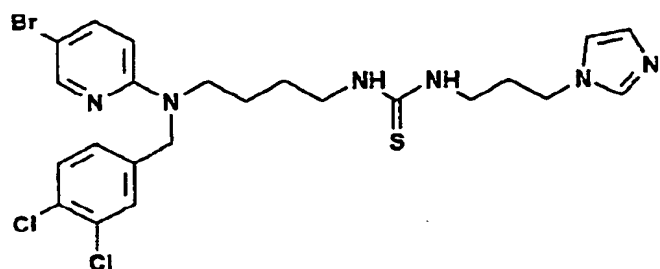
1 - (4 - (N - (3, 4 - ジクロロベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブチル) - 3 - (3 - (イミダゾール - 1 - イル) プロピル) チオユレア



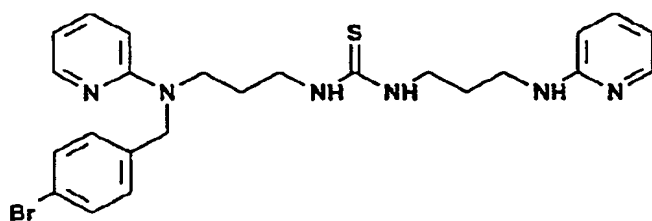
1 - (3 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - イミダゾール - 1 - イル) プロピル) チオユレア



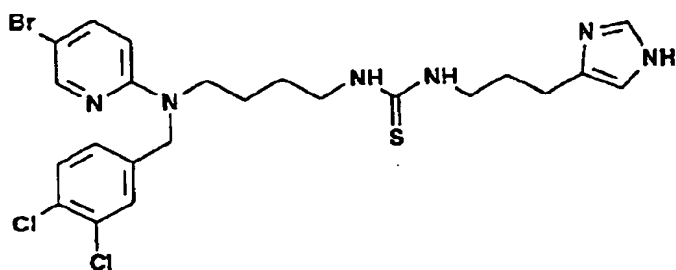
1 - (4 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - (3 - イミダゾール - 1 - イル) プロピル) チオユレア



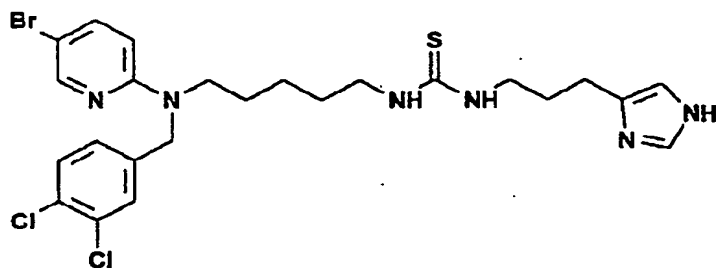
1 - (3 - (N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - (N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) チオユレア



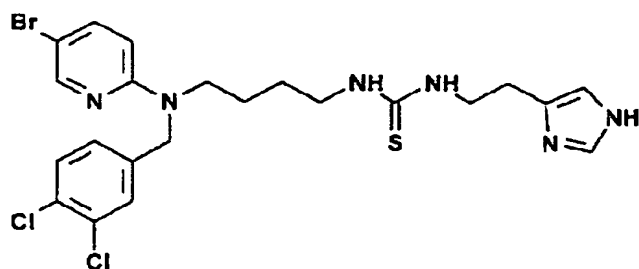
1 - (4 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



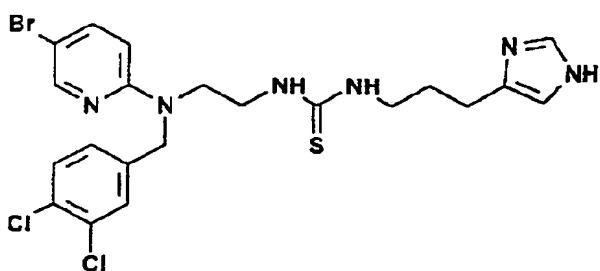
1 - (5 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ペンチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



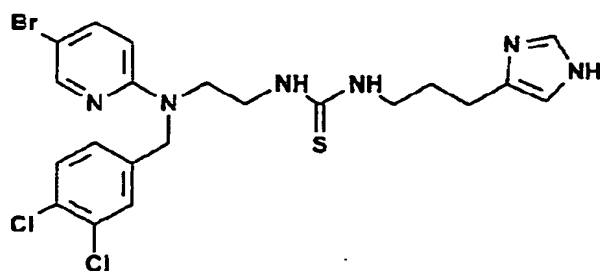
1 - (4 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - (2 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) エチル) チオユレア



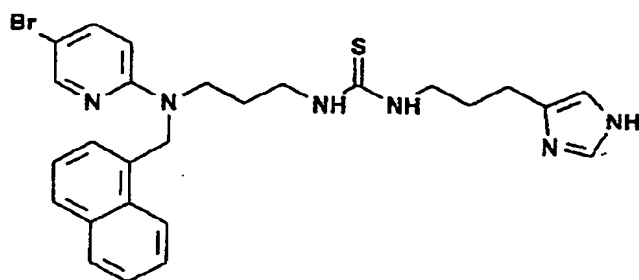
1 - (2 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (2 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) エチル) チオユレア



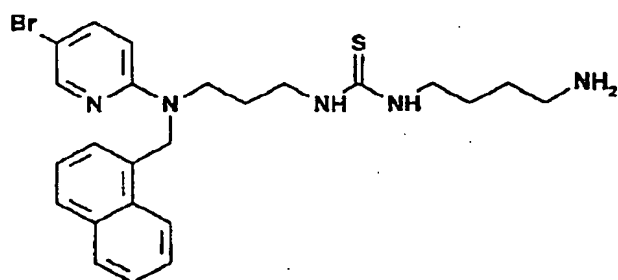
1 - (2 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



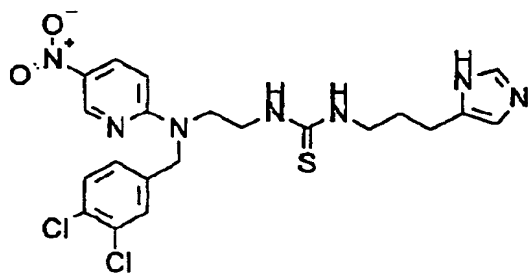
1 - (3 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - ((ナフト - 1 - イル) メチル) - アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



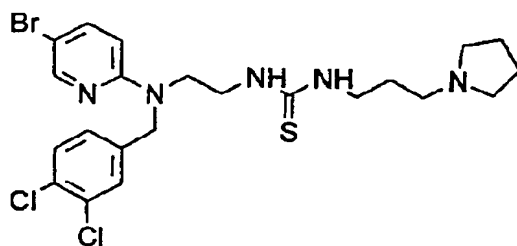
1 - (4 - アミノブチル) - 3 - (3 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - ((ナフト - 1 - イル) メチル) アミノ) プロピル) チオユレア



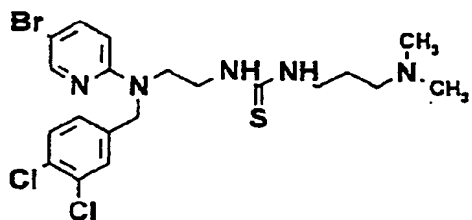
1 - (2 - (N - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



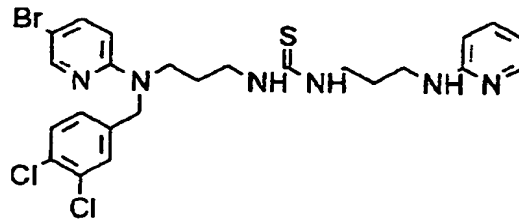
1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロ
ベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル)
チオユレア



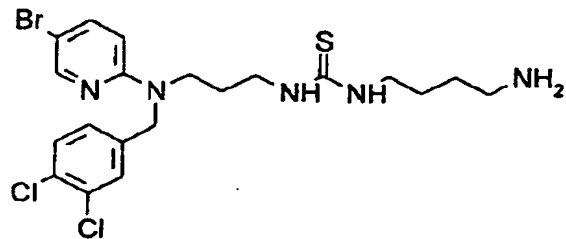
1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロ
ベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) チオユレア



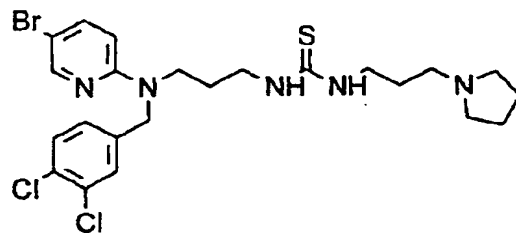
1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロ
ベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - (N - (ピリジン - 2 - イル) アミ
ノ) プロピル) チオユレア



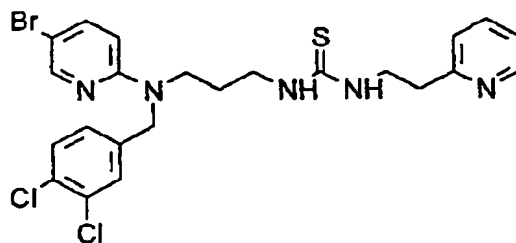
1 - (4 - アミノブチル) - 3 - [3 - { N - (5 - プロモピリド - 2 - イル) } - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル)] アミノプロピル] チオユレア



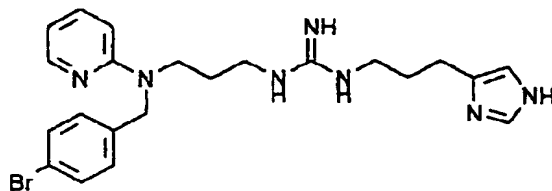
1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (ピリジン - 1 - イル) プロピル) チオユレア



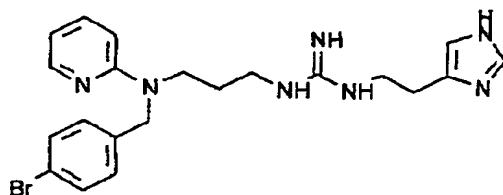
1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (2 - (ピリド - 2 - イル) エチル) チオユレア



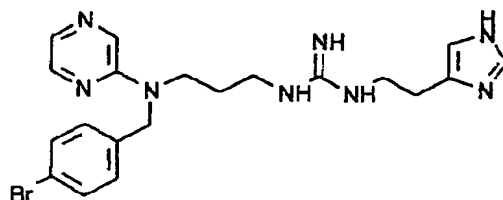
1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ
] プロピル] - 3 - [2 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル] グアニジ
ン



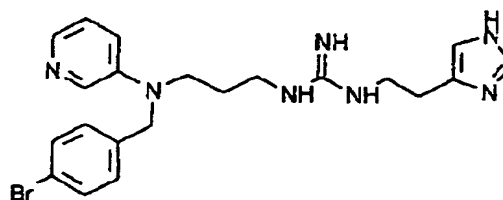
1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ
] プロピル] - 3 - [2 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) エチル] グアニジン



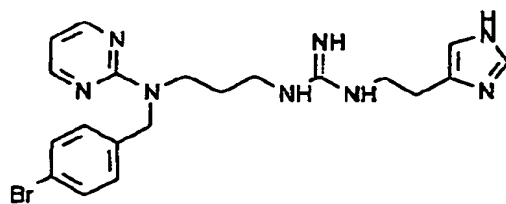
1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリダジン - 2 - イル) アミ
ノ] プロピル] - 3 - [3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル] グアニ
ジン



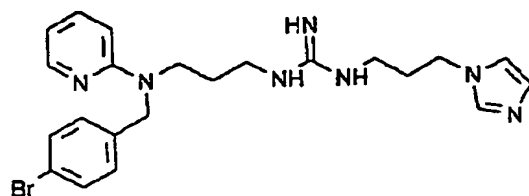
1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 3 - イル) アミノ
] プロピル] - 3 - [3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) エチル] グアニジン



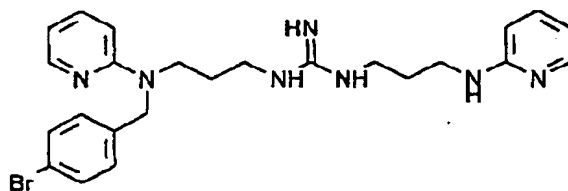
1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリミジン - 2 - イル) アミ
ノ] プロピル] - 3 - [2 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) エチル] グアニジ
ン



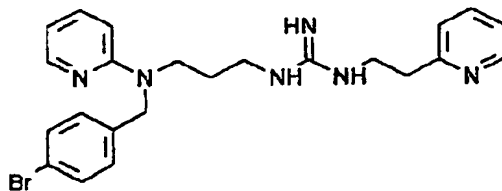
1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [3 - (イミダゾール - 1 - イル) プロピル] グアニジン



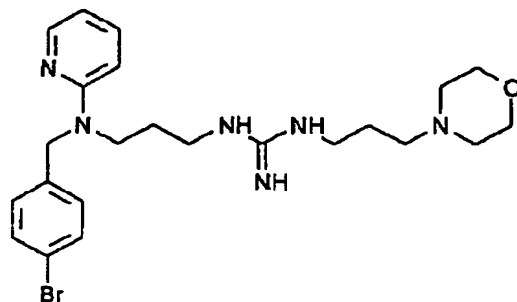
1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [3 - (N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル] グアニジン



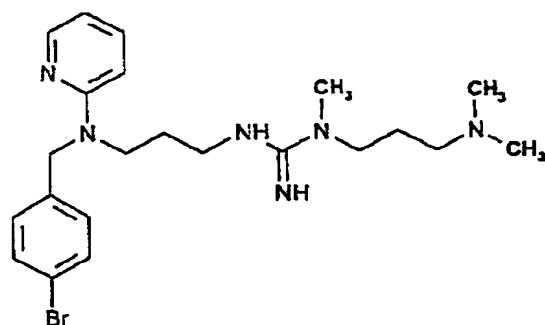
1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] グアニジン



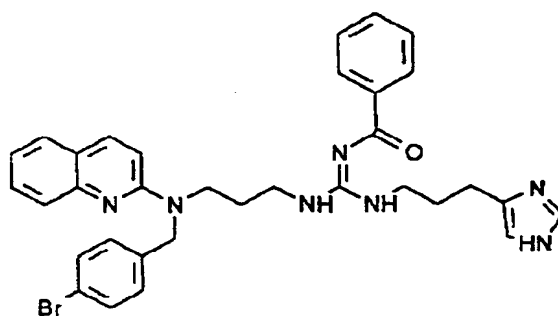
1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 3 - [3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] グアニジン



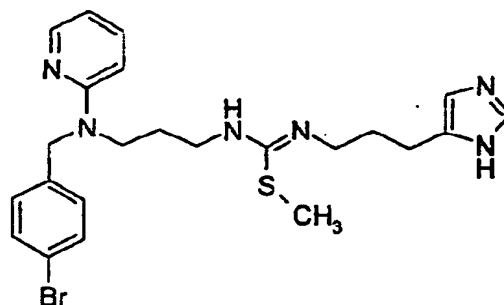
1-メチル-1-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-3-[3-[
N-(4-ブロモベンジル)-N-(ピリジン-2-イル)アミノ]プロピル]
グアニジン



1-[3-[N-(4-ブロモベンジル)-N-(キノル-2-イル)アミノ]
-プロピル]-2-ベンゾイル-3-[3-(1H-イミダゾル-4-イル)プ
ロピル]グアニジン



N1-[3-(イミダゾル-4(5)-イル)プロピル]-N2-[3-[N-
(4-ブロモベンジル)-N-(ピリジン-2-イル)-アミノ]プロピル]-
S-メチルイソチオユレア



本発明の化合物はソマトスタチン作動因子又は拮抗因子の生物学的作用を調節するために採用できうる。式 I a 又は I b の化合物は向上した生物有用性を有するものと推定され、なぜならそれらはタンパク質分解酵素による切断を受け易いアミド結合を含まないからである。タンパク質分解に対する高まった耐性、並びに既知のソマトスタチン作動因子及び拮抗因子に比しての本発明の化合物のサイズの小ささの組合せは、有利な特性、例えば従来 of 論文において示されている化合物と比べての高まった経口吸収、高まった生物学的半減期、免疫原性の欠失及び血液-脳バリアーを横断する能力をもつものと予測される。

式 I a 又は I b の化合物は薬理学的、治療的及び診断的技術の開発のために有用であると信じられている。従って、本発明は哺乳動物において予防的又は治療的応答を供するための方法であって、当該哺乳動物に薬理学的に有効な量の 1 又は複数種の本発明の化合物を投与する方法も提供する。好適な態様に従うと、本発明は有効量の 1 又は複数種の本発明の化合物を投与することにより哺乳動物のソマトスタチンレセプターの活性を調節することによりかかる応答を供するための方法を提供する。

上記の構造式及び本明細書全体を通じて、下記の用語は表示の意味を有する：

上記の C₁₋₆。アルキル基は線形又は枝分れ又は環状形態の表示の長さのアルキル基を含むことを意図する。線形アルキルの例はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルである。枝分れアルキルの例はイソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル及びイソヘキシルである。環状アルキルの例はC₃₋₆。シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。

アルコキシ基、好ましくは上記のC₁₋₆。アルコキシ基は線形又は枝分れ又は環状形態の表示の長さのアルコキシ基を含むことを意図する。線形アルコキシの例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ及びヘキソキシである。枝分れアルコキシの例はイソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ及びイソヘキソキシである。環状アルコキシの例はC₃₋₆。シクロアルコキシ、例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ及びシクロヘキシルオキシである。

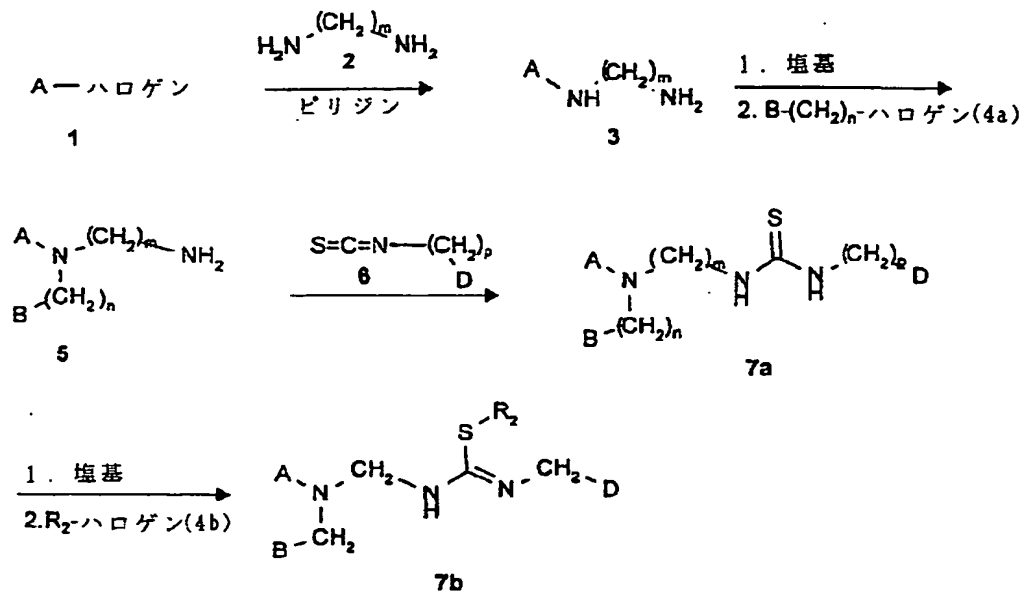
本明細書において、「アリアル」なる語は芳香環、例えばフェニル、ナフチル、チエニル、フリル、フラニル、ピリジニル、ピリジル、1H-テトラゾル-5-イル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チオフェネイル、キノリニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル又はイソチアゾリルであって、1又は複数個のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボン酸、カルボン酸アミド、ニトリル、アルデヒド、ニトロ、トリハロゲノメチル、C₁₋₆。-アルキルケトン、C₁₋₆。アルキル、C₁₋₆。アルコキシ又はアリアルにより任意的に置換された基より成る群から選ばれる炭素環及び複素環式芳香環を含むことを意味する。

「ハロゲン」なる語はクロロ (Cl)、フルオロ (F)、ブロモ (Br) 及びヨード (I) を含むことを意図する。

本発明の化合物は1又は複数個の不斉中心を有してよく、そして分割された純粋な、又は部分的に精製された立体異性体の形態における立体異性体を本発明の範囲に含ませることを意図する。

一般方法 A

反応スキーム I :

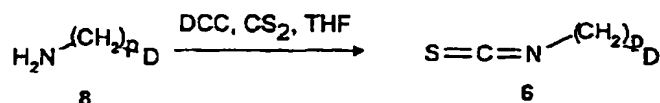


式 I a 又は I b の化合物は反応スキーム I で示すようにアリールハロゲン 1 で出発し、それを適当な溶媒、例えばピリジン中で窒素下において還流しながら適当な時間ジアミノアルキルと反応させることにより調製し得る。過剰のジアミノアルキル及び溶媒は真空中で除去してよく、そして非極性溶媒、例えばテトラヒドロフランを加えてジアミノアルキル塩を沈殿させることができる。中間体 3 は当業界公知の方法による蒸留又はクロマトグラフィーにより得られうる。

中間体 3 は当業界周知の条件下で水素化ナトリウムの如き塩基の処理後にアリールアルキルハロゲン 4 a でアルキル化して 1, 1-ジ置換化第一アミン 5 にすることができる。次に、溶媒、例えばテトラヒドロフラン又はエタノールの中でスキーム 2 において示すように調製したイソチオシアネート 6 と反応させ、一夜攪拌し、そして真空中で濃縮して粗生成物 7 a を得ることができる。イソチオシアネートは当業界において発表された方法に従って保護及び脱

保護できる（例えば、T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版、John Wiley and Sons, New York, 1991）。粗生成物 7 a は当業者公知の方法、例えばクロマトグラフィーにより精製して最終生成物 7 a を得ることができ、それは一般式 I a の化合物である。塩基、例えば水素化ナトリウム及びアルキルハライド 4 b の存在下で、一般式 I b の化合物である化合物 7 b が得ら

反応スキーム II:



一般方法 B

$$\begin{array}{c}
 \text{A}-\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2 \\
 | \\
 \text{B}(\text{CH}_2)_n
 \end{array}
 \quad (5)
 +
 \begin{array}{c}
 \text{N}-\text{R}^3 \\
 || \\
 \text{R}^4-\text{C}-\text{R}^4
 \end{array}
 \quad (8)
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{A}-\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{HN}=\text{N}-\text{R}^3 \\
 | \qquad \qquad \qquad || \\
 \text{B}(\text{CH}_2)_n \qquad \qquad \text{R}^4
 \end{array}
 \quad (9)$$

$$\begin{array}{c}
 \text{A}-\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{HN}=\text{N}-\text{R}^3 \\
 | \qquad \qquad \qquad || \\
 \text{B}(\text{CH}_2)_n \qquad \qquad \text{R}^4
 \end{array}
 \quad (9)
 +
 \begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_p\text{D}
 \end{array}
 \quad (2)
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{A}-\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{HN}=\text{N}-\text{R}^3 \\
 | \qquad \qquad \qquad || \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{B}(\text{CH}_2)_n \qquad \qquad \text{R}^4 \qquad \qquad \text{N}-(\text{CH}_2)_p\text{D}
 \end{array}
 \quad (10)$$

式 I a の化合物は反応スキーム III に示すように、反応スキーム I に記載の通りに調製した適当なアミン 5、並びに R³ がベンゾイル (−COPh) 又はニトリル (−CN) であり、そして R⁴ がチオメトキシ (−SCH₃)、フェノキシ (−OPh) 又はクロリド (−Cl) でありうる活性化イミン 8 から出発して、適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランの中で、適温で適当時間にわたり中間体 9 を得ることを介して調製され得る。中間体 9 は更に適当な溶媒、例えばピリジンの中で、触媒、例えば銀塩 (例えば AgNO₃) を伴って又は伴わないで、適

温で適当な時間更に反応させて一般 I a の化合物である生成物 10 にすることができうる。化合物 10 (式中、R³ は活性化基、例えばベンゾイル又はニトリルである) を 1.5M の水性塩化水素で適当な時間適温で処理すると、一般式 I a の化合物である化合物 10 (式中、R³ は水素である) が形成されうる。

反応スキーム III における中間体は当業界において発表の方法に従って保護及び脱保護されうる (例えば、T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版、John Wiley and Sons, New York, 1991)。

このようにして得られたグアニジン誘導体及びその塩は当業者公知の方法により単離及び精製できうる。

薬効

本発明の化合物は、それらが真核細胞系において永久的に発現されるソマトスタチンレセプターサブタイプにより選択的且つ効率的に結合する点で好ましい。化合物がレセプターに結合する度合いは

その結合親和力としてわかることが認識されるであろう。化合物の親和力は一般に当該化合物がレセプターに既に結合しているその他の化合物の 50% を追い出すことのできる阻害濃度として表示される。ソマトスタチンレセプターでのリガンド結合研究において、レセプターにおいて追い出される化合物は放射性作動因子、例えば ¹²⁵I-Tyr¹¹-SRIF とする。本発明に従うと、化合物は少なくとも一種の哺乳動物において臨床学的に有効な IC₅₀ をもつことが好ましい。即ち、それはソマトスタチンレセプターに対する放射能ラベル化作動因子の結合を阻害し、しかも哺乳動物において許容されない副作用をほとんど及ぼさないほどに十分低い IC₅₀ をもつべきである。認識されている通り、臨床学的に有効な濃度は数多くの要因、例えば試験する化合物の薬効力学的特徴及び安定性に依存して変わり、それ故化合物毎及び要因毎に実験的に決定しなければならない。一般に、本発明の化合物の効能は可能な限り高いことが所望され、天然ソマトスタチンと同等以上が好ましい。ソマトスタチンレセプターにおいて放射能ラベル化作動因子を追いつく化合物は作動因子又は拮抗因子の 2 クラスの一方に属しうる。単純なリガンド結合研究はこれら 2 つのクラス間の区別をすることはできないであろう。5 種

類のソマトスタチンレセプターサブタイプの全て（即ち、SST1, SST2, SST3, SST4及びSST5）がGタンパク質サブユニットGiを介してアデニルシクラーゼの活性を阻害することが示されている（Patel, Y.C. ら、Biochem. Biophys. Res. Commun., 198: 605-612, 1994）。フォルスコリンによるアデニルシクラーゼの直接活性化により、ソマトスタチン作動因子の阻害作用が採用できうる。サイクリックAMP蓄積に対するSRIFの阻害作用を特に復帰させる化合物をソマトスタチンレセプター拮抗因子と呼ぶ。

当業者にとって、本発明の化合物又は組成物から、ソマトスタチ

ンレセプターにおいての作動性又は拮抗性にに基づき、多種多様な予防、診断及び治療処置を供することができうるということが明らかであろう。例えば、有効量の化合物を投与することにより、ヒト又は一定のその他のタイプの哺乳動物において予防又は治療応答を生み出すことができうる。好適な応答は、I型及びII型糖尿病を処置するためのグルカゴン及びインスリン分泌の調節；様々な内分泌性及び外分泌性腫瘍を処置するための細胞増殖及び生育の阻害；小人症、末端肥大症及びその他の成長異常を処置するための成長ホルモン分泌の調節；自己免疫疾患、リウマチ様関節炎及びその他の炎症を処置するための免疫応答の調節；中枢神経に関連する病気、即ち、疼痛、不安、記憶障害、感情障害及びアルツハイマー病を処置するためのニューロン活性の調節；うつ血及び下痢を処置するための腸内水吸収の調節；再狭窄及びアテローム硬化症を処置するための動脈平滑筋細胞増殖の阻害；ぜん息及び哮喘を処置するための気道粘膜分泌の阻害；肥満症を処置するための脂質代謝の調節及びエネルギーバランスの制御；潰瘍を処置するための酸分泌の阻害；急性膵炎を処置するための膵臓分泌の阻害である。予防又は治療応答の供与には所望の応答の開始又は増強、及び所望されない応答の排除又は抑制を含むことが明らかであろう。

見ての通り、本発明はソマトスタチンレセプターに効率的、且つ選択的に結合する様々な化合物を提供する。これらの化合物は様々な無機及び有機酸と薬理的に許容される塩を形成でき、そしてかかる塩も本発明の範囲に属する。かかる塩の例は酸付加塩、例えばアセテート、アジペート、ベンゾエート、ベンゼンス

ルホネート、ビスルフェート、ブチレート、シトレート、カンホレート、カンホルスルホネート、エタンスルホネート、フマレート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサエート、塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素

酸塩、ラクテート、マレエート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニトレート、オキサレート、パモエート、パースルフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、スクシネート、スルフェート、タルテート、トシレート及びウンデカノエートである。これらの塩は慣用の手段により、例えば当該生成物の遊離塩基形態を1当量以上の適当な酸と、当該塩が不活性である溶媒もしくは媒体の中で、又は水の如き溶媒の中で反応させ、その後溶媒等を真空又は凍結乾燥により除去することにより形成される。塩は存在する塩のアニオンを適当なイオン交換樹脂上で別のアニオンと交換することによっても形成される。

別の観点において、本発明は活性成分、即ち、一般式 I a もしくは式 I b の化合物又はそれらの薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体又は希釈剤と共に含んで成る薬理組成物に関連する。

本発明の化合物を含む薬理組成物は例えば Remington's Pharmaceutical Science, 1985に記載の慣用の技術により調製できうる。この組成物は慣用の形態、例えばカプセル、錠剤、エアロゾール、溶液、懸濁物又は局所塗布物であってよい。

採用する薬理担体又は希釈剤は慣用の固体又は液体担体であってよい。固体担体の例はラクトース、テラ、アルバ、スクロース、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はセルロースの低級アルキルエーテルである。液体担体の例はシロップ、ピーナッツオイル、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸ラミド、ポリオキシエチレン又は水である。

同様に、担体又は希釈剤は任意の当業界において公知の徐放材料、例えば単独又はワックスと混合されたグリセリルモノステアレー

経口投与のために固体担体を使用するなら、この調製品を錠剤化し、粉末もしくはペレット形態でハードゼラチンカプセルの中に入れるか、又はトローチもしくはロゼンジの形状にしてよい。固体担体の量は幅広く変えてよいが、通常は約25mg〜約1gであろう。液体担体を使用するなら、この調製品はシロップ、エマルジョン、ソフトゼラチンカプセル又は無菌注射用液体、例えば水性又は非水性液体懸濁物又は溶液の形態であってよい。

コア :

活性化合物（遊離化合物又はその塩として）	100mg
コロイド状二酸化珪素（Aerosil）	1.5mg
セルロース、微結晶（Avicel）	70mg
改質セルロースゴム（Ac-Di-Sol）	7.5mg
ステアリン酸マグネシウム	

HPMC 約 9 mg

* Mywacett 9-40 T 約 0.9mg

* フィルムコーティングのための可塑剤として使用するアシル化モノグリセリド

鼻投与のため、この調製品は液体担体、特にエアロゾル適用のための水性担体の中に溶解又は懸濁された式 I a 又は式 I b の化合物を含みうる。この担体は添加剤、例えば溶解剤、例えばプロピレングリコール、界面活性剤、吸収増強剤、例えばレシチン（ホスファチジルコリン）もしくはシクロデキストリン、又は保存剤、例えばパラベンを含みうる。

一般に、本発明の化合物は単位投与形態当り50～200mgの活性成分を薬理学的に許容される担体と共に含んで成る単位投与形態の中に分注される。

本発明に掛かる化合物の用量は患者、例えばヒトに薬剤として投与するとき、適切には 1 ~ 500mg/回、例えば 1 回の投与当り約 100mg とする。

一般式 I a 又は式 I b の化合物はヒトソマトスタチンレセプターに対して結合

する能力をもつことが示された。従って、この化合物は強いソマトスタチンレセプター親和力を必要とする症状の処置において利用されうる。

かくして、特定の観点において、本発明はソマトスタチンレセプターに対する結合のための薬理組成物に関連し、この組成物は、活性成分として、一般式 I a 又は式 I b の化合物又はその薬理学的に許容される塩を薬理学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んで成る。

更なる観点において、本発明はソマトスタチンレセプターに対する結合の方法に関連し、この方法はそれを必要とする被検体に有効量の一般式 I a もしくは式 I b の化合物又はその薬理学的に許容される塩を投与することを含んで成る。

更なる観点において、本発明は一般式 I a もしくは式 I b 又はその薬理学的に許容される塩をソマトスタチンレセプターに結合するための医薬品の調製のための利用に関する。

当業者は多種多様な予防、診断及び治療処置を本発明の合成化合物及び組成物から提供できることを認識でき、それはこれらの成分と天然の SRIF 又は SRIF-28 との競合、即ち、作動性又は拮抗性に大きく基づく。例えば、有効量の本発明の化合物を投与することにより、ヒト又は一定のその他のタイプの哺乳動物において予防又は治

療応答を提供できうる。好適な応答は少なくとも一種のソマトスタチンレセプターサブタイプ（即ち、SST1, SST2, SST3, SST4及びSST5）の活性の調節、即ち、増強、軽減又は何らかのその他の改質により供される。予防又は治療応答の提供は所望の応答の開始又は増強、及び所望されない応答の排除又は抑制を含むことが明らかであろう。

式 I a 又は式 I b の化合物は、過剰の GH 分泌、胃腸障害、悪性細胞増殖障害、脈管形成を含んで成る又はそれらに関連する病因の障害の処置、又は血管移植障害、再狭窄及び血管損傷後の血管閉塞の予防もしくは治療において利用される。

式 I a 又は式 I b の化合物は薬理学的に許容される酸付加塩の形態で投与するか、又は適宜、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属又は低級アルキルアンモ

ニウム塩として投与してよい。かかる塩形態は遊離塩基形態の活性とほぼ同程度の活性を示すものと信じられている。

任意的に、本発明の薬理組成物は別の活性を示す1又は複数種の化合物、例えば抗菌性又はその他の薬理学的に活性な物質と組合せて式I a又は式I bの化合物を含んで成りうる。

投与のルートは当該活性化合物を適当な又は所望の作用部位まで効率的に輸送する任意のルート、例えば経口、経鼻、肺、経皮又は非経腸ルートであってよく、経口ルートが好ましい。

実施例

式I a又は式I bの化合物及びそれらを含む調製品を調製するための方法を以下の実施例において更に例示するが、それらは限定するものと解釈すべきではない。

当該化合物の構造は元素分析(MA)、核磁気共鳴(NMR)又はマスペクトル(MS)により確認される。NMRシフト(δ)はp.p.m.で

示し、そして選定ピークのみを示す。m.p.は融点であり、そして $^{\circ}\text{C}$ で示し、較正はしていない。カラムクロマトグラフィーはW.C. Stillら、J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925に記載の技術を利用し、Merckシリカゲル60(Art 9385)で実施した。出発材料として用いる化合物は公知の化合物であるか、周知の方法により容易に調製できる化合物である。

略語：

TLC：薄層クロマトグラフィー

DMSO：ジメチルスルホキシド

min：分

n：時間

HPLC-分析：

方法A

RP-HPLC分析はUV検出を利用し、254nm及びLichrosorp RP-18 5mmカラムを用いて実施、溶出は1ml/分とした。このカラムを0.1Mの硫酸アンモニウム

より成るバッファー（4 Mの硫酸でpH2.5に調整）中の20%のアセトニトリルで平衡にし、そして同じバッファー中の20%から80%に至る30分の勾配により溶出させた。次にこの勾配を5分間100%のアセトニトリルへと延長し、次いで100%のアセトニトリルによる6分のイソクラチック溶出にかけた。

生物学的アッセイ

SST1, SST2, SST3, SST4及びSST5から選ばれるソマトスタチンレセプターに対する本発明に係る非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド（式I a及びI bに包括される化合物を含む）の親和力は下記のアッセイを利用して検定できうる。当業者は、1又は複数のSSTレセプターサブタイプ1～5に対する親和力を有する特定のリガンドをスクリーニングするためにどのような調整／改良

を施すかを知っているであろう。更に、当該リガンドを見つけるために大型の化合物ライブラリーをスクリーニングするため、当業者公知の慣用技術（例えば、Amersham（商標）SPA Technologyを参照のこと）をこのアッセイを改良するために利用してよい。当該リガンドを提供するための一の方法は当業者周知の慣用の技術を利用して非ペプチド起源の化合物ライブラリーを用意し（例えば、Combinatorial chemistry in the discovery and development of drugs. Doyle, P.M., Journal Of Chemical Technology And Biotechnology (1995) Vol. 64, 317-24）、そして任意的に改良を施した下記のアッセイを利用してかかるリガンドをスクリーニングすることであり、これにより本発明に係るソマトスタチンレセプターリガンドは供与される。

SSTレセプターサブタイプを発現する細胞系

BHK細胞（tk-ts13, ATCC CRL # 1632）及びHEK293細胞（ATCC CRL # 1573）を20～40%の集密度にまで、1%のペニシリン／ストレプトマイシン、10%の胎児血清及び1%のGlutamax（商標）を含むダルベッコ改良イーグル培地（DMEM）中で組織培養皿で増殖させた。トランスフェクションの前に、細胞をカルシウムフリーPBSで2回洗い、次いで20mlの無血清DMEMを細胞に加えた。トランスフェクションは前述の通りに実施した（製品の詳細：Lipofectamin, Gibco BRL cat. No. 18324-012）。簡単には、哺乳動物発現ベクターpcDNA3（Invitrogen）の中に

挿入されたSSTレセプターサブタイプをコードするcDNA10 μ gを300 μ lの無菌水に希釈した。30 μ gのLipofectaminを300 μ lの無菌水に希釈した。このcDNA及びLipofectamin溶液を混合し、そして室温で15分放置した。このLipofectamin/cDNA混合物をこの細胞(SST₂についてはHEK 293細胞、その他のレセプターサブタイプについてはBHK)に、プレートを静かにゆ

らしながら滴下した。細胞を16~24時間インキュベーションし、その後培地を1mg/mlのGeneticin(G-418スルフェート)を含む標準培地で置き換えた。1~2週間で出現する耐性コロニーを単離し、そして更なる特性決定のために増殖させた。

結合アッセイ :

個々のSSTレセプターサブタイプを発現する細胞をバッファー(50mMのトリス-HCl(pH7.4)、1mMのEGTA、5mMのMgCl₂)の中に再懸濁し、そしてホモナイズした。膜をホモジナイゼーション及び遠心分離によりバッファーで2回洗った。最終膜ペレットをバッファー中で125 μ g/mlのタンパク質濃度において再懸濁した。75pMの¹²⁵I-Tyr¹¹-SRIF(Amersham, 1M-161)を利用する結合アッセイを250 μ lの容量においてミニソープポリプロピレンチューブの中で二重測定で実施した。このアッセイをレセプターサブタイプに依存して30~37℃で30~90分インキュベーションした。結合は0.5%のポリエチレンジオキシエチレン及び0.1%のBSA中で4時間予備浸漬しておいたWhatman GF/Bガラスファイバーフィルターを介する濾過により停止させた。フィルターを氷冷0.9%の食塩水5mlで3回洗い、そしてPackard Cobra IIガンマーカウンターで計測した。

機能アッセイ :

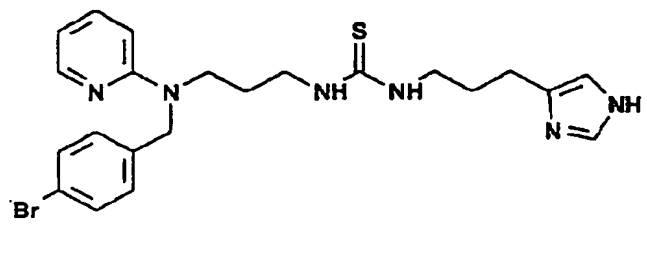
ヒトSSTレセプターを発現する細胞を24穴組織培養マルチディッシュの中に200,000細胞/ウェルで播種し、そして16~20時間増殖させた。培地を除去し、そして1) 1mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMx)、2) 10 μ Mのフォルスコリン又は培地、及び3) 培地、SRIF、SST類似体又は化合物を添加した新鮮なDMEM培地を加えた。これらのプレートを37℃で15~30分インキュベーションし、反応培地を除去し、そして細胞を0.1Mの水酸化ナトリウムで溶解した。0

. 1Mの塩酸で中和した後、アリコートにAmersham

SPA RIA(RPA 538)を用いるcAMP決定のために取り出した。

実施例 1

1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ
) プロピル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレ
 アニ二塩酸塩



窒素雰囲気下に保ったドライピリジン (75ml) 中のプロパン - 1 , 3 - ジアミン (310ml, 3.63mol) の溶液に 2 - プロモピリジン (70ml, 0.73mol) を加えた。この反応混合物を18時間還流加熱し、冷却し、そして揮発物を真空エバポレーションした。この残渣にテトラヒドロフラン (1 l) を加え、そしてその沈殿物を濾過除去し、そしてテトラヒドロフラン (0.5l) で洗った。この溶媒を真空エバポレーションし、そしてその残渣を 95 ~ 97℃ 及び 2×10^{-2} mbar の蒸留により精製し、83.37 g (76%) の N - (ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジアミンを得た。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (bs, 2 H, NH_2), 1.74 (p, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 3.34 (q, 2 H, $\text{CH}_2 - \text{NH}$), 4.86 (bs, 1 H, NH), 6.35 (dt, 1 H), 6.51 (ddd, 1 H), 7.37 (ddd, 1 H), 8.04 (ddd, 1 H)。

ドライジメチルスルホキシド (250ml) 中の水素化ナトリウム (5.86 g ; 鈹物油中で60%の分散物 ; 0.1415mol) の混合物にドライジメチルスルホキシド (50ml) 中の N - (ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン (20 g, 0.1323mol) の溶液を室温にて窒素の

雰囲気下でゆっくりと添加した。この反応混合物をガスの発生が止むまで撹拌した。ドライジメチルスルホキシド(100ml)中の4-プロモベンジルブロミド(36.09g, 0.1415mol)の溶液を室温でゆっくりと添加した。この反応混合物を48h室温で撹拌した。この反応混合物を氷冷水(500ml)に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した(3×250ml)。合わせた有機抽出物を水で洗い(3×150ml)、乾かし(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を真空エバポレーションした。残渣をn-ヘプタン(30ml)で洗い、36.77gの粗N-(4-プロモベンジル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパン-1, 3-ジアミンを得た。20gの粗生成物を溶出液として9:0.5:0.5のジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミンを用いるシリカゲル(900ml)でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、油としての13.75g(70%)のN-(4-プロモベンジル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパン-1, 3-ジアミンを得た。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.64 (s, 2H, NH₂), 1.74 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.60 (t, 2H, CH₂-N), 4.67 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.41 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 8.13 (dt, 1H)。

ドライテトラヒドロフラン(20ml)中のN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(2.08g, 10mmol)の溶液に-10℃においてドライテトラヒドロフラン(20ml)中のN-(4-プロモベンジル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパン-1, 3-ジアミン(3.20g, 10mmol)及び二硫化炭素(4.3ml, 70mmol)の溶液を窒素雰囲気下でゆっくりと加えた。この混合物を-10℃で3h、そして室温で48h撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして溶媒を真空エバポレーションした。その残渣(5.29g)をジエチルエーテルで抽出し(3×20ml)、そして合わせた有機抽出物を真空エバポレーションして

油としての3.2g(88%)のN-(4-プロモベンジル)-N-(3-イソチオシアナトプロピル)-N-(ピリジン-2-イル)アミンを得た。

TLC: R_f=0.72 (SiO₂; 酢酸エチル/n-ヘプタン=1:1)。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (q, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 3.68 (t, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 6.41 (d, 1 H), 6.58 (dd, 1 H), 7.07 (d, 2 H), 7.35–7.43 (m, 3 H), 8.15 (dd, 1 H)。

N – (4 – プロモベンジル) – N – (3 – イソチオシアナトプロピル) – N – (ピリジン – 2 – イル) アミン (1 g, 2.76mmol) 及び 3 – (1 – トリフェニルメチルイミダゾル – 4 – イル) プロピルアミン (1.014 g, 2.76mmol) をクロロホルム (10ml) に溶かし、そして 4 h 還流加熱した。この溶媒を真空エバポレーションにより除去し、そしてその残渣 (3.09 g) を溶出液として 9 : 0.5 : 0.5 の酢酸エチル / メタノール / トリエチルアミンを利用するシリカゲル (400ml) でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、1.59 g (80%) の純粋な 1 – [3 – (1 – トリフェニルメチルイミダゾル – 4 – イル) プロピル] – 3 – [3 – {N – (4 – プロモベンジル) – N – (ピリジン – 2 – イル) アミノ} プロピル} チオユレアを得た。

TLC: R_f = 0.59 (SiO_2 ; 酢酸エチル / メタノール / トリエチルアミン = 9 : 0.5 : 0.5)。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.90 (m, 6 H), 2.62 (t, 2 H), 3.44–3.68 (m, 6 H), 4.55 (s, 2 H, CH_2 – Ph), 6.33 (d, 1 H), 6.49 (dd, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.98–7.11 (m, 9 H), 7.30–7.39 (m, 11H), 8.06 (d, 1 H)。

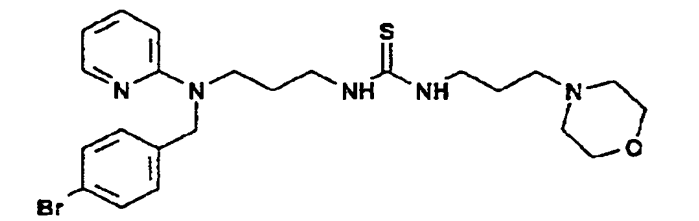
エタノール (50ml) 中の上記のチオユレア (1.59 g, 2.215mmol)

の溶液に 1 N の塩酸 (16ml) を加え、そしてその反応混合物を 50℃ で 10h 加熱した。冷却した反応混合物をジエチルエーテルで洗い (3 × 30ml)、そしてその水性相を真空エバポレーションした。その残渣を無水エタノールで抽出し (3 × 20 ml)、次いで真空エバポレーションし、そして真空乾燥して 1.23 g (99%) の表題の化合物を非晶粉末として得た。

^1H NMR (200 MHz, $\text{MeOD}-d_3$) δ 2.0 (m, 4 H), 2.77 (t, 2 H), 3.57 (m, 4 H), 3.76 (t, 2 H), 4.90 (s, 2 H, CH_2-Ph), 6.99 (t, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 7.26 (d, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.50 (d, 2 H), 7.94 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H)。

実施例 2

1 - (3 - (N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル) チオユレア



クロロホルム (40ml) 中の N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミン (1.0 g, 3.123mmol) の溶液に 3 - モルホリノプロピルイソチオシアネート (593mg, 3.123mmol) を加え、そしてこの反応混合物を還流温度にて 20 h 攪拌した。この反応混合物に 10 滴の 3 - モルホリノプロピルイソチオシアネートを加え、そしてこの反応混合物を還流温度で更に 4 h 攪拌した。揮発物を真空エバポレーションし、そしてその残渣 (2.05

g) を酢酸エチル (20ml) に溶かし、そして室温で一夜放置した。その沈殿物を濾過除去し、そして酢酸エチルで洗ってから乾かし、固体としての 1.20 g (76%) の表題の化合物を得た。

TLC: $R_f = 0.39$ (SiO_2 ; 酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン = 90:5:5)

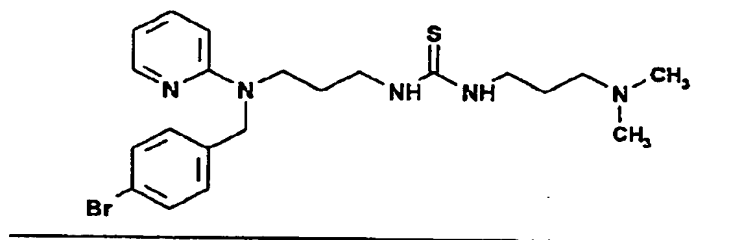
m. p. 121 - 123°C

HPLC 保持時間 = 6.68 分 (5 mM の C18 4 × 250mm のカラム; 室温にて 25% のアセトニトリル/0.1M の水性硫酸アンモニウム pH2.5 で溶出)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.84 (m, 4 H), 2.49 (m, 6 H), 3.53 (m, 4 H), 3.71 (m, 6 H), 4.56 (s, 2 H, CH_2 -Ph), 6.36 (d, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.22 (bs, 1 H), 7.32-7.45 (m, 3 H), 7.91 (bs, 1 H), 8.15 (d, 1 H)。

実施例 3

1 - (3 - (N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - N, N - ジメチルアミノプロピル) チオユレア



クロロホルム (40ml) 中の N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミン (1.0 g, 3.123mmol) の溶液に 3 - (ジメチルアミノ) プロピルイソチオシアネート (460mg, 3.123mmol) を加え、そしてこの反応混合物を還流温度で

5 h 攪拌した。この揮発物を真空エバポレーションし、そしてその残渣 (1.69 g) を溶出液として 7 : 2.5 : 0.5 の酢酸エチル / メタノール / トリエチルアミンを用いるシリカゲル (180ml) でのカラムクロマトグラフィーにより精製してシロップ (1.41 g) を得、それを n - ヘプタンから結晶化させて固体としての 1.23 g (85%) の表題の化合物を得た。

TLC: $R_f = 0.39$ (SiO_2 ; 酢酸エチル / メタノール / トリエチルアミン = 70 : 25 : 5)

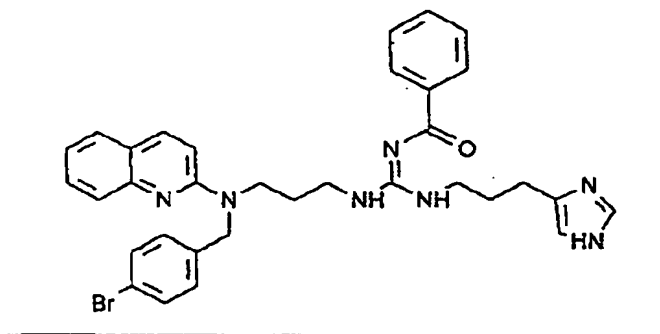
m. p. 79 - 81°C

HPLC 保持時間 = 6.09 分 (5 mM C18 4 × 250mm のカラム; 室温にて 25% のアセトニトリル / 0.1 N の水性硫酸アンモニウム、pH 2.5 により溶出)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.72 (p, 2 H), 1.84 (p, 2 H), 2.19 (s, 6 H), 2.40 (t, 2 H), 3.48 (bs, 4 H), 3.68 (t, 2 H), 4.59 (s, 2 H, CH_2 -Ph), 6.37 (d, 1 H), 6.56 (dd, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 7.38 (m, 3 H), 8.17 (bd, 1 H)。

実施例 4

1 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (キノリン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - ベンゾイル - 3 - [3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル] グアニジン



窒素雰囲気下に保ったドライピリジン (25ml) 中のプロパン - 1, 3 - ジアミン (65.1ml, 0.764mol) の溶液に 2 - クロロ - キノリン (25g, 0.153mol) を加えた。この反応混合物を還流温度で 18h 加熱した。冷却した反応混合物にテトラヒドロフラン (100ml) を加え、そしてこの沈殿物を濾過除去し、そしてテトラヒドロフランで洗った (2 × 50ml)。この溶媒を真空エバポレーションし、そしてその残渣を 154℃ 及び 2.5×10^{-2} mbar での蒸留により精製し、結晶油としての 25.34g (82%) の N - (キノリン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミンを得た。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (bs, 2 H, NH_2), 1.77 (p, 2 H), 2.83 (t, 2 H), 3.59 (q, 2 H, CH_2 -NH), 5.22 (bs, 1 H, NH), 6.59 (d, 1 H), 7.17 (dt, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H)。

ドライジメチルスルホキシド (100ml) 中の水素化ナトリウム (2.64g; 鉍物油中の 60% の分散物; 63.79mmol) の混合物にドライジメチルスルホキシド (25ml) 中

のN-(キノリン-2-イル)プロパン-1,3-ジアミン(12g, 56.62mmol)の溶液を室温にて窒素雰囲気下でゆっくりと添加した。この反応混合物をガス発生が止むまで攪拌した。得られる混合物にドライジメチルスルホキシド(50ml)中の4-ブロモベンジルブロミド(16.27g, 63.79mmol)の溶液を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で4日間攪拌し、氷冷水(800ml)に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した(5×150ml)。合わせた有機抽出物を水で洗い(4×150ml)、乾かし(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を真空エバポレーションした。その残渣(22.27g)をn-ヘプタン(30ml)で洗い、20.41gの粗N-(4-ブロモベンジル)-N-(キノリン-2-イル)プロパン-1,3-ジアミンを得、それを溶出液としてジクロロメタン/メタノール/ト

リエチルアミンの9:0.5:0.5の混合物を利用するシリカゲル(900ml)でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、油としての13.9g(63%)のN-(4-ブロモベンジル)-N-(キノリン-2-イル)プロパン-1,3-ジアミンを得た。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.76 (m, 4H), 2.74 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)。

ジクロロメタン(100ml)中の上記アミン(8.0g, 21.604mmol)の溶液にN-ベンゾイル-ジメチルジチオイミドカーボネート(4.87g, 21.604mmol)を加え、そしてこの反応混合物を室温で20h攪拌した。この溶媒を真空エバポレーションし、そしてその残渣を溶出液として酢酸エチル及びヘプタンの2:1の混合物を利用するシリカゲル(900ml)でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、10.92g(92%)の1-ベンゾイル-3-[3-[N-(4-ブロモベンジル)-N-(キノリン-2-イル)アミノ]-プロピル]-2-メチルイソチオユレアを得た。

ドライピリジン(70ml)中の上記イソチオユレア(5.0g, 9.133mmol)の溶液に3-(1H-イミダゾル-4-イル)プロピルアミン(1.26g, 10.05mmol)を加

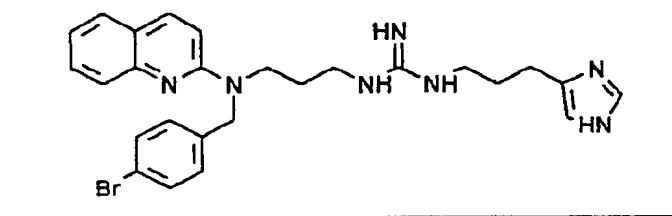
え、そして得られる混合物を還流温度で10h 攪拌し、次いで室温で48h 攪拌した。溶媒を真空エバポレーションし、そしてその残渣を溶出液としてジクロロメタン／メタノール／トリエチルアミンの9：0.5：0.5の混合物を利用するシリカゲル(600ml)でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、非晶質固体としての3.31g (58%) の表題の化合物を得た。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.84 (bs, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 3.24–3.70 (m, 4 H), 3.80 (t, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 7.22 (dt, 2 H), 7.29–7.80 (m, 9 H), 8.18 (d, 2 H)。

保持時間=26.10分 (5 mM C18 4×250mmカラム; 室温にて10分かけて、15%のアセトニトリル／0.1Nの水性硫酸アンモニウムから25%のアセトニトリル／0.1Nの水性硫酸アンモニウム pH=2.5の勾配により溶出)。

実施例 5

1-〔3-〔N-(4-ブロモベンジル)-N-(キノリン-2-イル)アミノ〕プロピル〕-3-〔3-(1H-イミダゾル-4-イル)プロピル〕グアニジン三塩酸塩



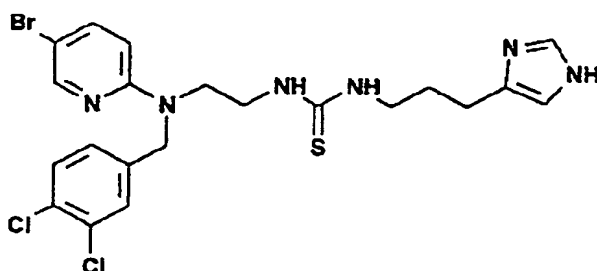
上記ベンゾイルグアニジン(120mg, 0.19mmol)を1.5Nの塩酸(3.6ml)に溶かし、そしてアンブルの中で100℃で16h攪拌した。冷却した反応混合物をジエチルエーテルで洗い(2×2ml)、そして水性相を真空エバポレーションした。その残渣をエタノール(10ml)に溶かし、そして真空エバポレーションした。このエバポレーション手順を2回繰り返した。これは非晶質固体としての116mg (98%) の表題の化合物を供した。

^1H NMR (200 MHz, $\text{MeOD}-d_3$) δ 1.97 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 4.00 (m, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 7.55 (m, 3 H), 7.80 (t, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H)。

HPLC保持時間 = 7.15分 (5 mM C18 $4 \times 250\text{mm}$ カラム; 室温で10分かけて16%のアセトニトリル/0.1Nの水性硫酸アンモニウムから25%のアセトニトリル/0.1Nの水性硫酸アンモニウム pH=2.5 勾配により溶出)。

実施例 6

1 - (2 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



1, 2 - ジアミノエタン (43ml) 中の 2, 5 - ジブロモピリジン (10.0 g, 42.2mmol) 及びピリジン (4.24 g, 53.6mmol) の混合物を窒素のもとで18h還流させた。この反応混合物を減圧のもとでエバポレーションし、冷却し、そして得られる残渣をTHF (150ml) で処理して白色の沈殿物を得た。この沈殿物を濾過し、そして更なるTHF (100ml) で洗った。濾液のエバポレーションは茶色油を供し、それを真空蒸留して薄黄色油としての6.48 g (71%) の N - 1 - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) エタン - 1, 2 - ジアミンを得た。b. p. 134 - 142°C (0.6mm)

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.33 (s, 2 H, NH_2), 2.92 (t, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 5.22 (br s, 1 H, NH), 6.31 (d,

$J = 9 \text{ Hz}$, 1 H, ピリジンH-3), 7.44 (dd, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 9 Hz, 1 H, ピリジンH-4), 8.09 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, ピリジンH-6)。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 41.22, 44.74, 106.72, 108.67, 139.55, 148.54, 148.70。

DMSO (30ml) 中の水素化ナトリウム (0.584 g, 14.6mmol) 及び N-1-(5-ブロモピリド-2-イル) エタン-1, 2-ジアミン (3.00 g, 13.9mmol) の 60% の鉱物油分散物を窒素の下で 2 h 撹拌した。この懸濁物を 0 ~ 5 °C に冷却し、そして DMSO (15ml) 中の 3, 4-ジクロロベンジルクロリド (2.71 g, 13.9mmol) を滴下して処理した。室温で一夜撹拌後、この反応混合物を 200ml の氷-水混合物に注ぎ入れた。この混合物を酢酸エチルで抽出し (3 × 75ml)、そして合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗い (2 × 50ml)、乾かし (Na_2SO_4)、濾過し、そしてエバポレーションして油を得た。溶媒系として CH_2Cl_2 90 : CH_3OH 5 : Et_3N 5 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは黄色油として 3.5 g (67%) の N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3, 4-ジクロロベンジル) エタン-1, 2-ジアミンを供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.45 (s, 2 H, NH_2), 2.92 (t, 2 H, NCH_2), 3.57 (m, 2 H, CH_2NH_2), 4.72 (s, 2 H, ArCH_2), 6.39 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1 H, ピリジンH-3), 7.32 (m, 4 H, ArH), 8.16 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H, ピリジンH-6)。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 39.82, 51.47, 51.95, 107.00, 107.27, 126.23, 128.77, 130.62, 131.04, 132.73, 138.85, 139.77, 148.66, 156.62。

THF (30ml) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (2.74 g, 13.2mmol) 及び二硫化炭素 (10.1 g, 132.6mmol) の混合物を氷塩

槽の中で -10 °C にまで冷却し、そして THF (20ml) 中の N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3, 4-ジクロロベンジル) エタン-1, 2-ジアミン (5.00 g, 13.2mmol) の溶液で滴下処理した。この反応混合物を室温にまで温め

、そして窒素の下で一夜撹拌した。減圧下での溶媒の除去は白色の固体を供した。この固体をジエチルエーテル(200ml)で碎き、そしてジシクロヘキシルチオユレアを濾過により除去した。この濾液をエバポレーションし、そしてアセトニトリル(100ml)を得られる残渣に加えた。残留ジシクロヘキシルチオユレアを濾過し、そしてその濾液を真空エバポレーションして油を得た。 CH_2Cl_2 50 : ヘキサン 50 : Et_3N 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは白色固体としての4.31 g (78%) の2-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチルイソシアネートを供した。ジエチルエーテル/ヘキサンからの再結晶化は分析サンプルを供した。mp 83-85 °C

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 3.84 (m, 4 H), 4.69 (s, 2 H, ArCH_2), 6.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 7.40 (m, 4 H), 8.20 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, ピリジンH-6)。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 43.34, 49.19, 52.71, 107.70, 108.19, 125.74, 128.34, 130.83, 140.10, 148.71, 155.65。

分析

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{S}$ についての計算値 : C, 47.01; H, 3.16; N, 14.62。

実験値 : C, 46.93; H, 3.32; N, 14.56。

THF中の3-[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]プロピルアミン1 (0.87 g, 2.64 mmol) の懸濁物を窒素雰囲気下で0~5 °Cにて撹拌し、そしてTHF(15ml)中の2-[N-(5-

ブロモピリド-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチルイソチオシアネート (1.10 g, 2.64 mmol) の溶液で滴下処理した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜撹拌した。 EtOAc 90 : CH_3OH 5 : Et_3N 5 を利用するシリカゲルでのTLCはかなりの出発材料が残っていることを示唆した。この反応混合物を24h還流し、そしてその溶媒を減圧下で除去して白色の泡を得た。溶媒として EtOAc 90 : CH_3OH 5 : Et_3N 5 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは無色油としての1.72 g (87%) のトリチル保護化チオユ

レアを供した。この油を2 NのHCl(40ml)に懸濁し、そして窒素の下で8 h 還流した。沈殿したトリフェニルメタノールを濾過し、そしてその濾液を減圧下でエバポレーションして泡を得た。この泡を1 NのNaOH(60ml)に懸濁し、そしてEtOAc(3 × 75ml)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗い(2 × 50ml)、乾かし(Na₂SO₄)、濾過し、そしてエバポレーションし、ヘキサンで碎いて白色の吸湿性泡としての765mg(57%)の表題の化合物を得た。

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 1.90 (m, 2 H), 2.64 (m, 6 H), 3.55 (m, 6 H), 4.62 (s, 2 H, ArCH₂), 6.44 (d, J = 9 Hz, 1 H, ピリジンH-3), 7.20-7.55 (m, 8 H, NHC=SN H 及びArH), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, ピリジンH-6)。

¹³C NMR (90 MHz CDCl₃) δ 23.49, 28.87, 42.42, 43.50, 47.84, 51.79, 107.51, 108.19, 115.99, 126.01, 128.50, 130.78, 131.31, 132.89, 134.35, 137.22, 137.98, 140.26, 148.04, 156.62, 181.75。

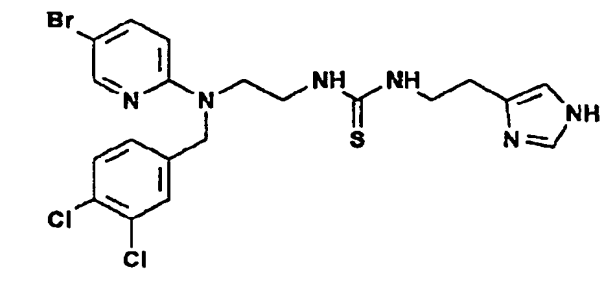
分析

C₂₁H₂₂BrCl₂N₆S についての計算値: C, 46.50; H, 4.28; N, 15.50。

実験値: C, 45.13; H, 5.00; N, 16.22。

実施例 7

1 - (2 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル) チオユレア



THF(40ml)中のヒスタミン(320mg, 2.88mmol)の懸濁物をTHF(15ml)中の2 - [

N - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル)] アミノエチル) イソチオシアネート (1.20 g , 2.88mmol) の溶液で処理した。この反応混合物を窒素雰囲気下で48h 攪拌し、そして溶媒を減圧下で除去して泡を得た。EtOAc90 : CH₃OH 5 : 濃NH₄OH 5 の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは白色の泡としての987mg (67%) の表題の化合物を供した。

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 2.85 (m , 2 H) 3.68 (m , 6 H) , 4.59 (s , 2 H , ArCH₂) , 6.40 (d , 1 H , ピリジンH - 3) , 6.80 - 7.50 (m , 9 H , NHC=SNH 及びArH) , 8.02 (d , 1 h , ピリジンH - 6) 。

¹³C NMR (90 MHz CDCl₃) δ 27.66 , 42.81 , 47.74 , 51.80 , 107.49 , 108.19 , 116.16 , 125.96 , 130.84 , 131.33 , 132.95 , 134.90 , 135.55 , 137.82 , 140.32 , 148.12 , 156.63 , 181.71。

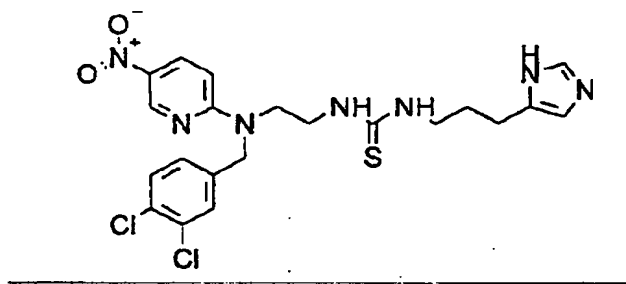
分析

C₂₀H₂₁BrCl₂N₅S についての計算値 : C , 45.46 ; H , 4.01 ; N , 15.91 。

実験値 : C , 44.90 ; H , 4.24 ; N , 15.79。

実施例 8

1 - (2 - (N - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンの合成に関して記載したものと同一ようにして、DM SO (25ml) 中の水素化ナトリウム (0.692 g, 17.3mmol)、N-1-(5-ニトロピリド-2-イル)エタン-1,2-ジアミン (3.00 g, 16.5mmol) 及び 3,4-ジクロロベンジルクロリド (3.22 g, 16.5mmol) は油を供した。溶媒として Et OAc 60 : CH₃OH 40 : 濃 NH₄OH 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは油としての 2.84 g (51%) の N-1-(5-ニトロピリド-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンを供した。

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 1.35 (br s, 2 H, NH₂), 3.68 (t, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1 H, ピリジン H-3), 7.30 (m, 3 H), 8.23 (dd, J = 2.7 Hz, 9.3 Hz, 1 H, ピリジン H-4), 9.08 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, ピリジン H-6)。

¹³C NMR (90 MHz CDCl₃) δ 39.71, 51.74, 52.12, 104.61, 126.23, 128.83, 130.83, 133.11, 137.33, 146.49。

2-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチルイソチオシアネートの合成について記載のものと似た手順を利用し、THF (60ml) 中の DCC (1.70 g, 8.21mmol)、二硫化炭素 (6.70 g, 88mmol) 及び N-1-(5-ニトロピリド-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミン (2.80 g, 8.21mmol) は暗黄色の固体を供した。溶媒系としてヘキサン 50 : CH₂Cl₂ 50 : Et₃N 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは黄色固体としての 2.20 g (71%) の 2-[N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(5-ニトロピリド-2-イル)]アミノエチルイソチオシアネートを供した。

mp 104-106℃

^1H NMR δ 3.94 (m, 4 H), 4.85 (s, 2 H, ArCH_2), 6.49 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1 H, ピリジンH-3), 7.29 (m, 3 H, ArH), 8.23 (dd, $J = 2.7\text{ Hz}$, 9.3 Hz, 1 H, ピリジンH-4), 9.08 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1 H, ピリジンH-6)。

分析

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: C, 47.01; H, 3.16; N, 14.62。

実験値: C, 46.93; H, 3.32; N, 14.56。

THF(20ml)中の3-[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]プロピルアミン(959mg, 2.61mmol)の懸濁物を氷冷水槽の中で0~5℃に冷やし、そしてTHF(40ml)中の2-[N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(5-ニトロピリド-2-イル)]

アミノエチルイソチオシアネート(1.00g, 2.61mmol)で滴下処理した。窒素雰囲気下で室温にして一夜攪拌後、溶媒を減圧下で除去して2.1gの黄色泡を得た。中間トリチル保護化チオユレアを1NのHCl(35ml)に懸濁し、そして1.5h還流した。この溶液を濾過し、ジエチルエーテルで抽出し(2×200ml)、6NのNaOHで塩基性にし、そしてEtOAcで抽出した(3×100ml)。合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗い(3×100ml)、乾かし(Na_2SO_4)、そして真空エバポレーションして泡を得た。 CH_2Cl_2 : 90: CH_3OH 10: 濃 NH_4OH 1の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは黄色泡としての500mg(38%)の表題の化合物を供した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.72 (m, 2 H), 3.50 (m, 8 H), 4.93 (s, 2 H, ArCH_2), 6.75 (s, 1 H), 7.35 (m, 7 H), 8.22 (dd, 1 H, ピリジンH-4), 8.97 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, ピリジンH-6)。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 23.14, 28.99, 42.05, 42.40, 48.01, 51.58, 105.27, 126.45, 128.89, 130.89, 133.17, 133.98, 146.28, 160.58, 181.46。

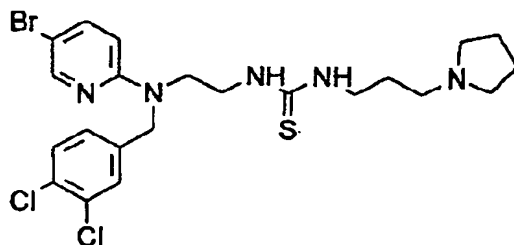
分析

$C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2S$ についての計算値: C, 46.60; H, 4.57; N, 19.29。

実験値: C, 49.89; H, 4.86; N, 18.86。

実施例 9

1 - (2 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (ピリジン - 1 - イル) プロピル) チオユレア



THF(50ml)中のN - (3 - アミノプロピル) ピロリジン(354mg, 2.76mmol)の溶液を氷冷水槽の中で窒素雰囲気下で0 ~ 5℃に冷やし、そしてTHF(25ml)中の2 - [N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (5 - ニトロピリド - 2 - イル)] アミノエチルイソチオシアネート (1.19 g , 2.76mmol) で処理した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜撹拌した。減圧下での溶媒の除去は油を供し、それをヘキサン-EtOAcによる粉碎により固化した。EtOAc-ヘキサンからの再結晶化は白色固体としての1.03 g (66%) の表題の化合物を供した。

mp 123-125℃。

1H NMR (90 MHz $CDCl_3$) δ 1.77 (m, 6 H) , 2.45 (m, 6 H) , 3.50 (m, 6 H) , 4.68 (s, 2 H, ArH) , 6.50 (d, 1 H) , 7.00-7.55 (m, 6 H) , 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H) 。

^{13}C NMR (90 MHz $CDCl_3$) δ 23.62, 28.17, 43.07, 47.89, 51.74, 107.59, 108.08, 126.33, 128.83, 130.94, 138.47, 140.26, 148.55, 156.84, 183.0。

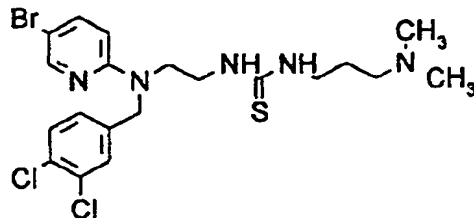
分析

$C_{22}H_{28}BrCl_2N_3S$ についての計算値: C, 48.44; H, 5.18; N, 12.84。

実験値 : C, 48.40 ; H, 5.26 ; N, 12.77。

実施例 10

1 - (2 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) チオユレア



THF(25ml)中のN - 1 - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) エタン - 1 , 2 - ジアミン (1.00 g , 2.67mmol) の溶液を窒素雰囲気下で 0 ~ 5 °C に冷やし、そしてTHF(15ml)中の 3 - (ジメチルアミノ) プロピルイソチオシアネート (385mg , 2.67mmol) の溶液で滴下処理した。室温で一晩攪拌後、溶媒を減圧で除去して油を得た。EtOAc 85 : CH₃OH 15 : 濃NH₄OH 1 の溶媒系を利用するシリカゲルでのクロマトグラフィーは白色泡としての900mg (65%) の表題の化合物を供した。

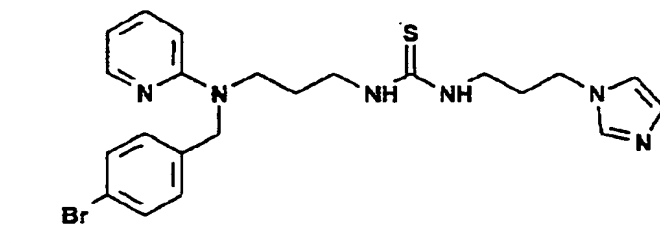
¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 1.70 (9 m , 2 H) , 1.95 - 2.45 (m , 2.23N (CH₃)₂ において単項を含む、 8 H) , 2.50 - 3.95 (m , 6 H) , 4.68 (s , 2 H , ArCH₂) , 6.47 (d , J = 9 Hz , 1 H) , 7.20 (m , 6 H) , 7.55 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) , 8.18 (d , J = 2.5 Hz , 1 H) 。

¹³C NMR (90 MHz CDCl₃) δ 26.32, 43.11, 44.85, 47.67, 51.52, 57.28, 107.97, 126.06, 128.55, 130.77, 131.26, 132.89, 138.09, 140.15, 148.33, 156.72, 182.46。

実施例 11

1 - (3 - (N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (イミダゾール - 1 - イル)

プロピル) チオユレア二臭素酸塩



N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)エタン-1,2-ジアミンの合成方法に従い、2-ブロモピリジン(20.0g, 126.7mmol)、ピリジン(12.7g, 160.8mmol)及び1,3-ジアミノプロパン(47.4g, 639mmol)は暗茶色油を供した。真空蒸留は薄黄色油としての9.19g(48%)のN-1-(ピリジル)プロパン-1,3-ジアミンを供した。

bp 111-114°C (0.65mm)。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.28 (br s, 2 H, NH_2), 1.75 (m, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 5.00 (br s, 2 H, NH), 6.50 (m, 2 H), 7.40 (ddd, 1 H), 8.07 (m, 1 H)。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 32.93, 39.92 (2 X), 106.77, 112.30, 137.17, 148.00, 159.00。

N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンの合成について記載した手順に従い、DMSO (50ml)中のN-1-(ピリジル)プロパン-1,3-ジアミン(5.00g, 33.1mmol)、60%の鉍物油分散物としての水素化ナトリウム(1.39g, 34.8mmol)及び4-ブロモベンジルブロミド(8.27g, 33.1mmol)は黄色油を供した。溶媒系として CH_2Cl_2 90 : CH_3OH 5 : Et_3N 5を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは薄黄色油としての2.28g(22%)のN-1

-(4-ブロモベンジル)-1-(ピリド-2-イル)プロパン-1,3-ジアミンを供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.75 (m, 4 H, CH_2 及び NH_2), 2.72 (t, 2 H), 3.59 (t, 2 H, NCH_2), 4.72 (s, 2 H, ArCH_2), 6.38–7.00 (m, 7 H, ArH), 8.16 (d, 1 H, ピリジンH–6)。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 31.21, 39.50, 45.73, 50.98, 105.81, 112.04, 120.60, 128.62, 131.65, 137.34, 137.93, 148.07, 158.20。

THF(15ml)中のN-1-(4-プロモベンジル)-1-(ピリド-2-イル)プロパン-1, 3-ジアミン(616mg, 1.92mmol)の溶液をTHF(10ml)中の3-(イミダゾル-1-イル)プロピルイソチオシアネート(323mg, 1.92mmol)で窒素雰囲気下において滴下処理した。室温で一夜攪拌後、固体を濾過した。減圧下での溶液のエバポレーションは黄色油を供し、それをメタノールに溶かし、そしてメタノール性臭化水素で酸性にした。ジエチルエーテルの添加は曇った溶液を供し、それは冷蔵庫の中で放置すると薄い褐色の固体となった。この固体を濾過し、そして乾燥して0.94 g (75%)の表題の化合物を得た。無水エタノール-ジエチルエーテルからの再結晶化は分析サンプルを供した。

mp 199–201°C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.55–2.25 (m, 4 H, CH_2), 3.20–3.90 (m, 6 H, CH_2), 4.26 (t, 2 H, CH_2 -イミダゾール), 7.00 (t, 1 H), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H, 2, 6 H of $\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{Br}$), 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 3, 5 H of $\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{Br}$), 7.86 (m, 9 H)。

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 25.57, 29.09, 37.87, 39.98, 46.10, 47.40, 51.57, 111.76, 112.20, 121.78, 131.37, 134.73, 135.11, 137.44, 143.40, 151.27, 181.66。

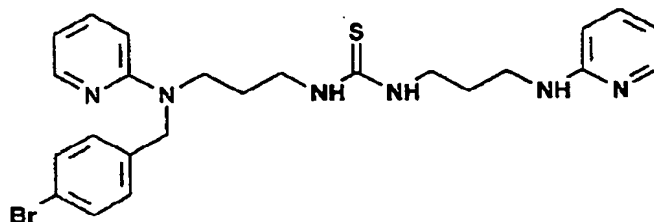
分析

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_6\text{S}$ についての計算値: C, 40.69; H, 4.51; N, 12.95。

実験値: C, 39.96; H, 4.52; N, 12.65。

実施例12

1 - (3 - (N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - (N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) チオユレア



N - 1 - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) エタン - 1 , 2 - ジアミンの合成に
 ついての方法に従い、2 - ブロモピリジン (20.0 g , 126.7mmol)、ピリジン (12.7
 g , 160.8mmol) 及び 1 , 3 - ジアミノプロパン (47.4 g , 639mmol) は暗茶色油を
 供した。真空蒸留は薄黄色油としての 9.19 g (48%) の N - 1 - (ピリジル) プ
 ロパン - 1 , 3 - ジアミンを供した。

bp 111 - 114℃ (0.65mm)。

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 1.28 (br s, 2 H, NH₂) , 1.75 (m , 2 H) , 2.84 (t, 2 H) , 3.35 (m, 2 H) , 5.00 (br s, 2 H, NH) , 6.50 (m, 2 H) , 7.40 (ddd, 1 H) , 8.07 (m, 1 H)。

¹³C NMR (90 MHz CDCl₃) δ 32.93, 39.92 (2 X) , 106.77, 112.

30, 137.17, 148.00, 159.00。

THF (25ml) 中の N - 1 - (ピリジル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン (419mg, 2.7
 6mmol) の溶液を窒素雰囲気下で 0 ~ 5℃ に冷やし、そして THF (10ml) 中の 3 - [
 N - (4 - ブロモベンジル) - N - (ピリド - 2 - イル)] アミノプロピルイソ
 チオシアネート (1.00 g , 2.76mmol) で滴下処理した。室温で一夜攪拌後、溶媒
 を減圧下で除去して油を得た。この油を CH₂Cl₂ 90 : CH₃OH 5 : Et₃N 5 の溶媒系
 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、50ml の画分を
 9 本得た。画分 3 ~ 9 の合わせ、そして溶媒を減圧下で除去し、油として 1.31 g
 (92%) の表題の化合物を得た (R_f = 0.5)。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.82–2.40 (m, 7 H), 3.58 (m, 5 H), 4.57 (s, 2 H, ArCH_2), 4.75 (br m, NH), 6.35–8.14 (m, 14H)。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 27.14, 29.53, 38.63, 41.17, 45.34, 51.30, 106.40, 108.29, 112.52, 112.85, 120.86, 128.18, 131.81, 136.68, 137.39, 137.77, 147.63, 158.73, 181.05。

MS (Cl , CH_4) m/z 513 (M^+)。

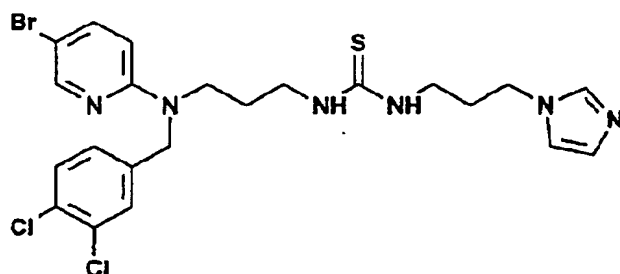
分析

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrN}_6\text{S}$ についての計算値: C, 56.14; H, 5.69; N, 16.37。

実験値: C, 56.10; H, 5.73; N, 16.34。

実施例 13

1 – (3 – (N – (5 – プロモピリジン – 2 – イル) – N – (3, 4 – ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) – 3 – (3 – (イミダゾール – 1 – イル) プロピル) チオユレア



N – 1 – (5 – プロモピリド – 2 – イル) – 1 – (3, 4 – ジクロロベンジル) エタン – 1, 2 – ジアミンの合成について記載した方法に従い、DMSO (45ml) 中の N – 1 – (5 – プロモピリジル) プロパン – 1, 3 – ジアミン (5.00 g, 21.7mmol)、水素化ナトリウムの60%の鉱物油懸濁物 (0.914 g, 22.9mmol) 及び 3, 4 – ジクロロベンジルクロリド (4.25 g, 21.7mmol) は油を供した。溶媒として CH_2Cl_2 90 : CH_3OH 5 : Et_3N 5 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは油としての 4.92 g (58%) の N – 1 – (5 – プロモピリド – 2 – イ

ル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) プロパン - 1 , 3 - ジアミンを供した。
。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.44 (s , 2 H , NH_2) , 1.80 (m , 2 H) , 2.73 (t , 2 H) , 3.56 (t , 2 H) , 4.66 (s , 2 H , ArCH_2) , 6.37 (d , $J = 9$ Hz , 1 H , ピリジン H - 3) , 7.31 (m , 4 H) , 8.15 (d , $J = 2.5$ Hz , 1 H , ピリジン H - 6) 。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 30.93, 39.44, 46.21, 50.71, 106.67 , 107.16, 126.23, 128.72, 130.51, 130.89, 132.62, 138.90, 139.66, 148.55, 156.46。

THF中の N - 1 - (5 - プロモピリド - 2 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン (1.00 g , 2.57mmol) の溶液を窒素雰囲気下で 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、そして THF (15ml) 中の 3 - (1 - イミダゾル) プロピルイソチオシアネート (43

2mg, 2.57mmol) で滴下処理した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜撹拌した。減圧下での溶媒の除去は半固体を供した。ジエチルエーテル - 石油エーテルによる粉砕は固体を供し、それを酢酸エチル - ジエチルエーテルから再結晶化させ、450mg (31%) の表題の化合物を供した。

mp 94 - 97 $^{\circ}\text{C}$ (分解) 。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.60 - 2.35 (m , 4 H) , 3.54 (m , 5 H) , 4.05 (t , 2 H , CH_2 - イミダゾール) 4.57 (s , 2 H , ArCH_2) , 6.28 (d , $J = 9$ Hz , 1 H) , 6.99 (d , $J = 4.4$ Hz , 1 H) , 7.19 (m , 9 H) 。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 27.03, 30.91, 41.01, 41.50, 44.59, 45.94, 51.03, 107.05, 107.64, 119.18, 125.90, 128.39, 129.21, 130.78, 131.21, 132.89, 136.95, 137.98, 140.04, 148.33, 156.62, 182.62 。

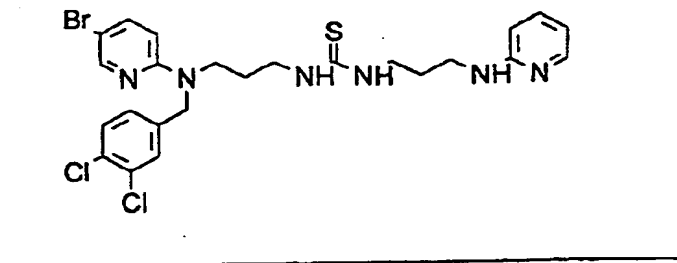
分析

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{S}$ についての計算値 : C , 47.49 ; H , 4.53 ; N , 15.11。

実験値 : C, 47.23 ; H, 4.59 ; N, 14.98。

実施例14

1 - (3 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - (N - ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロピル) チオユレア



一般的な方法を利用し、THF(45ml)中のDCC (1.94 g, 9.35mmol)、二硫化炭素 (7.62 g, 100mmol) 及び N - 1 - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン (3.64 g, 9.35mmol) は油を供した。溶媒してヘキサン70 : EtOAc 30 : Et₃N 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製は油としての3.19 g (79%) の 3 - [N - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル)] アミノプロピルイソチオシアネートを供した。

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 2.06 (m, 2 H) , 3.62 (m, 4 H) , 4.66 (s, 2 H, ArCH₂) , 6.40 (m, 1 H) , 7.35 (m, 4 H) , 8.22 (m, 1 H) 。

¹³C NMR δ 28.06, 42.91, 46.10, 51.41, 107.21, 107.43, 126.17, 128.72, 130.72, 131.26, 138.31, 139.93, 148.76, 156.13。
MS (Cl, CH₄) 432 M⁺ 。

分析

C₁₆H₁₄BrCl₂N₃S についての計算値 : C, 44.56 ; H, 3.28 ; N, 9.75。

実験値 : C, 44.39 ; H, 3.42 ; N, 9.79。

THF(30ml)中の N - 1 - (4 - ブロモベンジル) - 1 - (ピリド - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン (352mg, 2.32mmol) の溶液を窒素下で 0 ~ 5 °C に冷

やし、そしてTHF(20ml)中の3-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノプロピルイソチオシアネート(1.00g, 2.32mmol)で滴下処理した。室温で一夜攪拌後、溶媒を減圧下で除去し、油を得た。 CH_2Cl_2 98 : CH_3OH 1 : Et_3N 1の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは油として表題の化合物を供し、それはヘキサンとの粉砕により固化した。酢酸エチル-ヘキサ

ンからの再結晶化は吸湿性の固体を供した。

mp 88℃(分解) ;

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 0.90-2.10 (m, 4 H), 3.50 (m, 8 H), 4.57 (s, 2 H, ArCH_2), 4.90 (br s, 1 H, NH), 6.30 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 6.45-8.18 (m, 11H, ArH 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 27.09, 29.64, 38.63, 41.34, 41.45, 46.05, 51.14, 107.16, 107.65, 108.57, 112.90, 125.99, 128.51, 130.78, 131.21, 132.89, 137.55, 138.15, 140.10, 147.30, 148.50, 156.62, 158.79, 181.43 ;

MS (Cl , CH_4) m/z 583 (M^+) 。

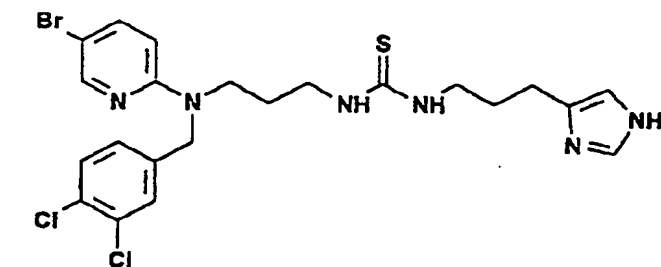
分析

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{S}$ についての計算値 : C, 49.50 ; H, 4.67 ; N, 14.43。

実験値 : C, 49.28 ; H, 4.57 ; N, 14.21。

実施例15

1-(3-(N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)プロピル)-3-(3-(1H-イミダゾル-4-イル)プロピル)チオユレア



THF(50ml)中の3-[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]プロピルアミン(1.32g, 3.60mmol)の懸濁物にTHF(25ml)中の3-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノプロピルイソチオシアネート(1.55g, 3.60mmol)を窒素雰囲気下で0~5℃において滴下した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜撹拌した。減圧下での溶媒の除去は油を供した。EtOAc 92:CH₃OH 4:Et₃N 4の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは2.10g(73%)のトリチルー保護化チオユレアを供した。この油を2NのHCl(50ml)に懸濁し、そして7h還流した。沈殿したトリフェニルメタノールを濾過し、そして水性酸を減圧下でエバポレーションして泡を得た。この吸湿性塩酸塩を1NのNaOHで遊離塩基へと変換し、そして水性層をEtOAcで抽出した(3×75ml)。合わせた抽出物を水で洗い(2×50ml)、乾かし(Na₂SO₄)、濾過し、そしてエバポレーションして600mgの泡を得た。溶媒系としてEtOAc 85:CH₃OH 15:濃NH₄OH 1を利用するフラッシュクロマトグラフィーによる精製は固体の泡としての533mg(27%)の表題の化合物を供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 2.05 (m, 4 H), 2.70 (m, 2 H), 3.59 (m, 6 H), 4.59 (s, 2 H, ArCH_2), 6.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 6.50–8.11 (m, 9 H);

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 23.73, 27.03, 28.82, 41.88, 43.29, 46.10, 106.99, 107.70, 115.93, 126.01, 128.50, 130.72, 131.10, 132.78, 134.41, 137.39, 138.20, 140.04, 148.33, 156.56, 181.38。

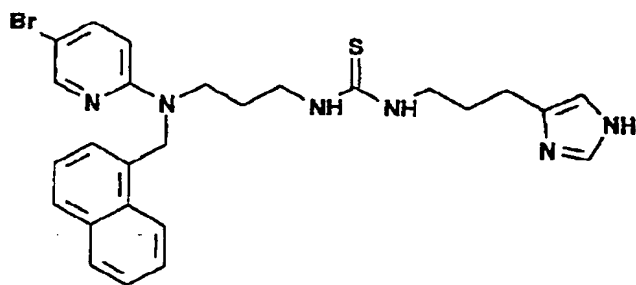
分析

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrCl}_2\text{N}_6\text{S}$ についての計算値: C, 47.49; H, 4.54; N, 15.11。

実験値: C, 47.48; H, 4.48; N, 14.96。

実施例 16

1 - (3 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - ((ナフト - 1 - イル) メチル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



N - 1 - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) エタン - 1 , 2 - ジアミンの合成に
 ついての方法を従い、2, 5 - ジブロモピリジン (4.40 g , 18.6mmol) 、ピリジ
 ン (1.86 g , 23.6mmol) 及び 1 , 3 - ジアミノプロパン (25ml) は油を供した。
 真空蒸留は油としての 2.69 g (63%) の N - 1 - (5 - ブロモピリジル) プロパ
 ン - 1 , 3 - ジアミンを供した。

bp 135–139℃ (0.1mm) ;

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.52 (br s, 2 H, NH_2), 1.72 (m, 2 H), 2.89 (t, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 5.30 (br s, 1 H, NH), 6.29 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 7.44 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ピリジンH-4), 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ピリジンH-6) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 32.61, 39.98, 40.25, 106.45, 108.29, 139.50, 148.49, 157.48 。

N-[1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(ナフタル-1-イル)メチル]プロパン-1, 3-ジアミン (3e)。N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3, 4-ジクロロベンジル)エタン-1, 2-ジアミンの合成について記載の方法を利用

し、DMSO (60ml) 中の N-1-(5-ブロモピリジル)プロパン-1, 3-ジアミン (8.71 g, 37.9mmol)、水素化ナトリウムの60%の鉱物油分散物 (1.67 g, 41.6mmol) 及び 1-(ブロモメチル)ナフタレン (9.21 g, 41.6mmol) は油を供した。 CH_2Cl_2 50 : CH_3OH 50 : 濃水酸化アンモニウム 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは油としての 5.10 g (35%) の N-[1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(ナフタル-1-イル)メチル]プロパン-1, 3-ジアミンを供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.43 (br s, 2 H, NH_2), 1.75 (m, 2 H), 3.67 (t, 2 H), 5.12 (s, 2 H, CH_2 -a-ナフタリルメチル) 6.31 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 7.15-8.05 (m, 8 H, ArH), 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ピリジンH-6) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 31.31, 39.55, 45.72, 49.62, 106.29, 107.54, 122.76, 123.84, 125.47, 125.85, 126.23, 127.74, 128.94, 131.32, 132.24, 133.92, 139.55, 148.55, 156.94。

2-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル)]アミノエチルイソチオシアネートの調製について記載の手順に従い、THF

(140ml) 中のDCC(2.32 g, 10.8mmol)、二硫化炭素(8.80 g, 115mmol)及びN-[1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(ナフタル-1-イル)メチル]プロパン-1, 3-ジアミン(4.00 g, 10.8mmol)は油を供した。ヘキサン50:CH₂Cl₂ 50:Et₃N 1の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは無色の油としての3-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(ナフタル-1-イル)メチル]アミノプロピルイソチオシアネートを供した。

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 2.00 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂N = C), 3.54 (t, 2 H), 3.74 (t, 2 H), 5.11 (s, 2 H, ArCH₂), 6.30 (d, J = 9 Hz, 1 H, ピリジンH-3), 7.15-8.02 (m, 8 H, ArH), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, ピリジンH-6)

;

¹³C NMR δ 28.28, 43.01, 45.77, 50.32, 106.99, 107.59, 122.65, 123.89, 125.41, 125.90, 126.39, 127.96, 128.93, 139.71, 148.60, 156.62。

3-[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]プロピルアミン(1.24 g, 3.38mmol)の溶液をTHF(20ml)に溶かし、そしてTHF(20ml)中の3-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(ナフタル-1-イル)メチル]アミノプロピルイソチオシアネート(1.40 g, 3.38mmol)の溶液を窒素雰囲気下で0~5℃において滴下した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜攪拌した。この溶媒を減圧下でエバポレーションして油を得、これをEtOAc 92:CH₃OH 4:Et₃N 4の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。TLCにより均質な画分を合わせ、そしてエバポレーションして2.63 gのトリチル保護化チオユレアを得た。この油を1 NのHCl(60ml)に懸濁し、そして1.5 h還流した。沈殿物を濾過し、そして濾液をジエチルエーテルで抽出した(2×100ml)。水性層をNaOHで塩基性にし、そして酢酸エチルで抽出した(3×100ml)。合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗い(2×50ml)、乾かし(Na₂SO₄)、濾過し、そしてエバポレーションして油を得た。CH₂Cl₂ 90:CH₃OH 10:濃NH₄OH 1の溶出液を利用するフラッシュクロマトグラフィーは泡としての1.10 g(61%)の表題の化合物を供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.88 (m, 4 H), 2.65 (m, 2 H), 3.30–3.80 (m, 6 H), 5.02 (s, 2 H, 1-ナフタリル- CH_2), 6.18–8.11 (m, 14H, ArH 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$);

^{13}C (90 MHz CDCl_3) δ 24.06, 27.19, 29.38, 42.20, 43.75, 50.94, 108.44, 115.63, 122.50, 123.44, 125.31, 125.94, 126.56, 128.13, 129.38, 131.56, 134.75, 135.00, 138.75, 140.63, 148.44, 157.81, 181.56。

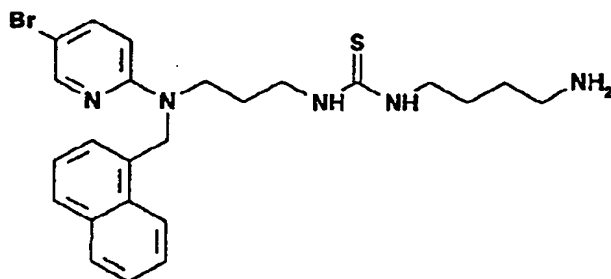
分析

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{S}$ についての計算値: C, 58.09; H, 5.45; N, 15.64。

実験値; C, 57.72; H, 5.62; N, 15.61。

実施例 17

1-(4-アミノブチル)-3-(3-(N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-((ナフト-1-イル)メチル)アミノ)プロピル)チオユレア



THF(25ml)中の(4-フルイミドブチル)アミン塩酸塩(688mg, 2.7mmol)及びトリエチルアミン(547mg, 5.4mmol)の溶液を室温で2h撹拌した。この反応混合物にTHF(20ml)中の3-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(フタナル-1-イル)メチル]アミノプロピルイソチオシアネート(1114mg, 2.7mmol)の溶液を滴下し、そしてこの混合物を窒素下で一夜撹拌した。沈殿したトリエチルアミン塩酸塩を濾過し、そしてその濾液を減圧エバポレーションして油を得た。 CH_2Cl_2 100 : CH_3OH 2 : 濃 NH_4OH 1 の溶媒

系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製は1.08g

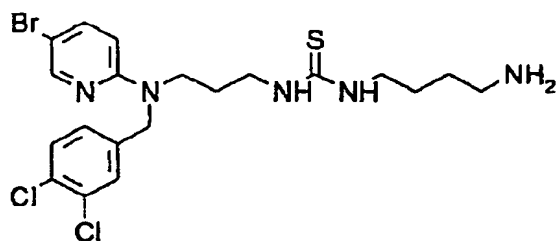
の黄色泡を供した。この泡をエタノール (20ml) 及び85%のヒドラジン水和物 (641mg, 12.7mmol) の混合物の中に懸濁し、そしてこの混合物を5 h 還流した。この混合物を濾過して沈殿したフタルヒドラジドを除去し、そしてこの溶媒を減圧下で除去して油状残渣を得た。この油をCH₂Cl₂ (75ml) に溶かし、水で洗い (3 × 50ml) 、分離し乾かし (Na₂SO₄) 、濾過し、そして薄黄色泡としての700mgのアミンを得た。溶媒としてEtOAc 50 : CH₃OH 50 : 濃NH₄OH 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは白色泡としての650mg (48%) の表題の化合物を供した。

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 1.70 (m, 10H) , 2.79 (m, 2 H) , 3.70 (m, 6 H) , 5.06 (s, 2 H, ArCH₂) , 6.29 (d, 9 Hz , 1 H) , 6.70–8.20 (m, 11H) ;

¹³C NMR (90 MHz CDCl₃) δ 26.32, 27.18, 30.27, 41.43, 41.59, 43.71, 45.39, 49.83, 106.66, 108.34, 122.37, 123.07, 125.45 , 126.00, 126.43, 127.95, 129.03, 130.82, 131.03, 133.86, 140.08, 147.99, 157.47, 181.03。

実施例 18

1 - (4 - アミノブチル) 3 - [3 - [N - (5 - ブロモピリド - 2 - イル)] - [N - (3, 4 - ジクロロベンジル)] アミノプロピル] チオユレア



(4 - フタルイミドブチル) アミン塩酸塩 (1.50 g , 5.89mmol) 及びトリエチルアミン (1.49 g , 14.7mmol) の懸濁物を窒素のもとで3 h 室温にて攪拌し、そしてTHF(50ml)中の3 - [N - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル)] アミノプロピルイソチオシアネート (2.54 g , 5.89mmol) の溶液を滴下した。一夜攪拌後、その沈殿物を濾過し、そしてその濾液を減圧

下でエバポレーションして油を得た。溶媒として CH_2Cl_2 100 : CH_3OH 1 : 濃水酸化アンモニウム1.5を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは油としての2.06 g の中間体フタルイミドを供した。この油を85%のヒドラジン水和物 (635mg, 12.7mmol) 及び無水エタノール (75ml) の混合物に溶かし、そして8 h 還流した。この反応混合物を冷却し、濾過し、そしてエバポレーションして油を得た。無水エタノール (25ml) を加え、そしてこの溶液を減圧下で濃縮した。得られる残渣をジエチルエーテル (200ml) と水 (50ml) とで分配し、そしてジエチルエーテル相を分離し、乾かし (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下でエバポレーションした。EtOAc 50 : CH_3OH 5 : 濃 NH_4OH 1.2を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは無色の油としての1.15 g (70%) の表題の化合物を供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.66 (m, 6 H, CH_2 及び NH_2), 2.80 (t, 2 H), 3.59 (m, 6 H), 4.62 (s, 2 H, ArCH_2), 6.35 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 6.99–7.56 (m, 6 H, ArH 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$), 8.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ピリジンH-6)。

^{13}C NMR δ 26.33, 27.09, 30.28, 41.44, 41.61, 43.83, 50.98, 107.75, 125.90, 128.39, 130.78, 137.87, 140.15, 148.28, 156.78, 181.11。

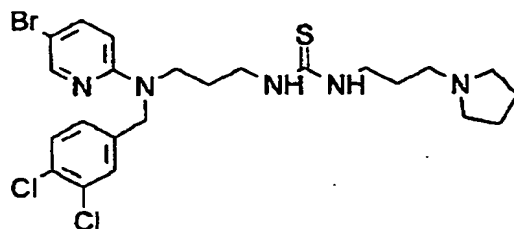
分析

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{S}$ についての計算値 : C, 42.26 ; H, 5.05 ; N, 13.49。

実験値 : C, 46.09 ; H, 5.10 ; N, 12.90。

実施例 19

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - ピロリジン - 1 - イル) プロピル)
チオユレア



THF(50ml)中のN-(3-アミノプロピル)ピロリジン(354mg, 2.76mmol)の溶液を窒素雰囲気下で0~5℃に冷却し、そしてTHF(25ml)中の3-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノプロピルイソチオシアネート(1.19g, 2.76mmol)を滴下した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去して油を得、それはヘキサン-酢酸エチルと粉砕することで固化した。酢酸エチル-ヘキサンからの再結晶化は白色固体としての1.03g(66%)の表題の化合物を供した。

mp 122-124℃;

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.73 (m, 8 H), 2.57 (m, 6 H), 3.60 (m, 6 H), 4.63 (s, 2 H, ArCH_2), 6.33 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 7.00-7.53 (m, 6 H, ArH 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$), 8.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ピリジンH-6);
 ^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 23.46, 27.14, 41.99, 46.16, 51.09, 53.36, 53.69, 107.05, 107.48, 126.12, 128.61, 130.72, 132.72, 132.84, 138.31, 139.99, 148.55, 156.51, 182.13。

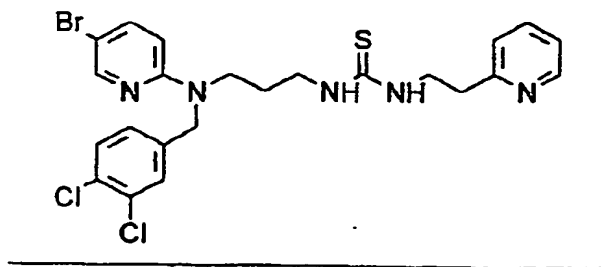
分析

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{S}$ についての計算値: C, 49.39; H, 5.41; N, 12.52。

実験値: C, 49.14; H, 5.44; N, 12.45。

実施例20

1-(3-(N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)プロピル)-3-(2-(ピリド-2-イル)エチル)チオユレア



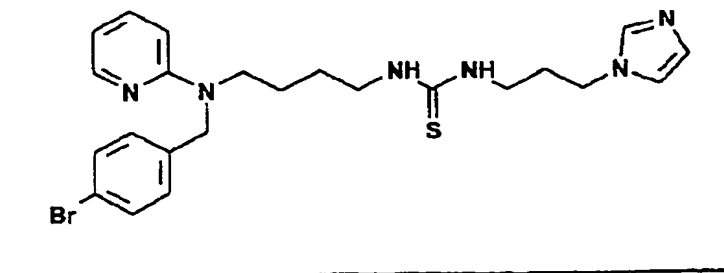
¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 1.78 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.69 (m, 6H), 4.59 (s, 2H, ArH), 6.30 (d, J = 9 Hz, 1H, ピリジンH-3), 6.88–8.49 (m, 11H, ArH 及び NHC=SNH);

分析

実験値 : C, 49.81; H, 4.43; N, 12.42.

实施例 21

1 - (4 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル) アミノ
) ブチル) - 3 - (3 - (イミダゾール - 1 - イル) プロピル) チオユレア



N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)エタン-1, 2-ジアミンについて記載した一般的な方法に従い、2-ブロモピリジン(20.0 g, 126.7mmol)、1, 4-ジアミノブタン(56.3 g, 639mmol)及びピリジン(12.7 g, 160.8mmol)は薄黄色油として11.5 g (55%)のN-1-(ピリド-2-イル)ブタン-1, 4-ジアミンを供した。

bp 103-105℃ (0.05mm)。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.56 (br s, 2 H, NH_2), 1.61 (m, 4 H), 2.73 (t, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 4.73 (br s, 1 H, NH), 6.43 (m, 2 H), 7.40 (ddd, 1 H), 8.08 (m, 1 H) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 27.03, 31.25, 41.98, 42.09, 106.56, 112.57, 137.27, 148.22, 159.00。

N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3, 4-ジクロロベンジル)エタン-1, 2-ジアミンの調製についての記載と似たようにして、DMSO (60 ml)中の水素化ナトリウムの60%の分散物(1.27 g, 31.8mmol)、N-1-(ピリド-2-イル)ブタン-1, 4-ジアミン(10.1 g, 30.3mmol)及び4-ブロモベンジルブロミド(7.57 g, 30.3mmol)は油を供した。 CH_2Cl_2 90 : CH_3OH 5 : Et_3N 5を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは粘性油としての4.29 g (57%)のN-1-(4-ブロモベンジル)-1-(ピリド-2-イル)ブタン-1, 4-ジアミンを供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.45 (m, 4 H, CH_2 及び NH_2), 2.65 (t, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 4.70 (s, 2 H, ArCH_2), 6.95 (m, 2 H), 7.25 (m, 5 H), 8.15 (m, 1 H);

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 24.66, 31.05, 41.94, 48.39, 50.99, 105.65, 111.88, 113.01, 120.49, 128.67, 130.24, 130.24, 130.73, 131.49, 137.23, 138.15, 148.07, 157.93。

THF(30ml)中のN-1-(4-ブロモベンジル)-1-(ピリド-2-イル)ブタン-1, 4-ジアミン(#1.11g, 3.34mmol)の溶液をTHF(10ml)中の3-(イミダゾル-1-イル)プロピルイソチオシアネート(559mg, 3.34mmol)の溶液で滴下処理した。窒素下

で室温にて一夜攪拌後、溶媒を減圧下で除去して油を得た。この油を無水エタノールに溶かし、そしてエタノール性塩化水素で酸性にした。ジエチルエーテルの添加は非常に吸湿性の固体を供した。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を10%のNaOH(100ml)と塩化メチレン(50ml)とで分配した。塩基性層を塩化メチレンで抽出し(2×50ml)、そして合わせた有機抽出物を水で洗い(2×50ml)、乾かし(Na_2SO_4)、濾過し、そしてエバポレーションした。得られる油をジエチルエーテルと粉砕し、950mg(57%)の褐色固体を得た。酢酸エチル-ジエチルエーテルからの再結晶化は691mg(41%)の表題の化合物を供した。

mp 122-124°C;

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.63 (m, 4 H), 2.07 (m, 2 H), 3.55 (m, 6 H), 4.01 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H, CH_2 -イミダゾール), 4.66 (s, 2 H, ArCH_2), 6.36-8.18 (m, 13H, Ar H 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$);

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 25.02, 26.16, 30.61, 41.28, 44.09, 44.16, 48.05, 51.19, 106.02, 112.14, 119.23, 120.64, 128.50, 129.09, 131.64, 136.95, 137.49, 147.84, 157.97, 182.89。

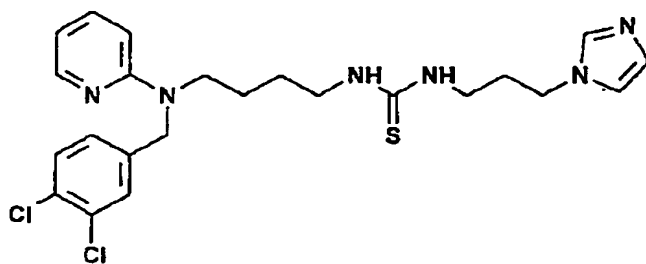
分析

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_6\text{S}$ についての計算値: C, 54.48; H, 5.84; N, 16.76。

実験値：C，55.04；H，5.90；N，16.67。

実施例22

1 - (4 - (N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (ピリジン - 2 - イル)
アミノ) ブチル) - 3 - (3 - (イミダゾール - 1 - イル) プロピル) チオユレア



一般的な方法に従い、水素化ナトリウムの60%の鉱物油分散物(613mg, 15.3mmol)、N-1-(ピリド-2-イル)ブタン-1,4-ジアミン(2.41g, 14.6mmol)及び3,4-ジクロロベンジルブロミド(3.50g, 14.6mmol)は油を供した。CH₂Cl₂ 50 : CH₃OH 50 : 濃NH₄OH 1の溶媒系を利用するフラッシュクロマトグラフィーによる精製は0.950g (20%) 薄緑色の油を供した。

¹H NMR (90 MHz CDCl₃) δ 1.52 (m, 4 H), 2.02 (br s, 2 H, NH₂), 2.70 (t, 2 H), 3.43 (t, 2 H), 4.71 (s, 2 H, ArCH₂), 6.50 (m, 2 H), 7.00-7.52 (m, 4 H), 8.16 (m, 1 H)。

THF(20ml)中のN-1-(3,4-ジクロロベンジル)-1-(ピリド-2-イル)ブタン-1,4-ジアミン(900mg, 2.79mmol)の溶液をTHF(15ml)中の3-(イミダゾール-1-イル)プロピルイソチオシアネート(470mg, 2.79mmol)で滴下処理した。窒素のもとで一晩攪拌後、溶媒を減圧下で除去した。得られる残渣をCH₂Cl₂ 100 : CH₃OH 10 : 濃水酸化アンモニウム 1の溶媒系を利用してシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィーにかけて黄色泡を得た。この泡をメタノール-水と粉碎し、白色固体を得た。塩化メチレン-ジエチルエーテルからの再結晶化は白色結晶固体としての659mg(48%)の表題の化合物を供した。

mp 112-113.5℃ ;

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.60 (m, 4 H), 2.08 (m, 2 H), 3.50 (m, 6 H), 4.00 (t, 2 H), 4.63 (s, 2 H, ArCH_2), 7.20 (ArH 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$);

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 24.97, 26.17, 30.61, 41.39, 44.10, 44.69, 48.22, 50.87, 106.02, 112.47, 126.23, 128.66, 129.21, 130.61, 137.71, 139.23, 147.95, 182.95。

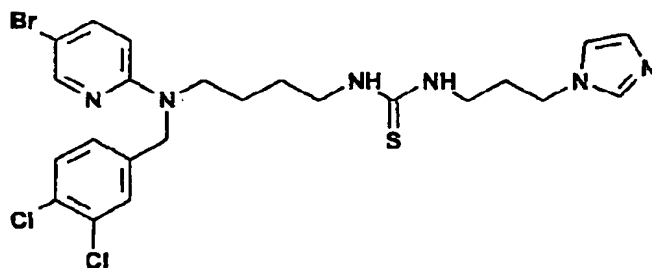
分析

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ についての計算値: C, 56.20; H, 5.75; N, 17.10。

実験値: C, 56.03; H, 5.82; N, 16.99。

実施例 23

1 - (4 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プチル) - 3 - (3 - (イミダゾル - 1 - イル) プロピル) チオユレア



N - 1 - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) エタン - 1, 2 - ジアミンの合成について記載した方法を利用し、2, 5 - ジブロモピリジン (10.0 g, 42.2 mmol)、1, 4 - ジアミノブタン (52.6 g, 597 mmol) 及びドライピリジン (4.20 g, 53.2 mmol) は茶色の油を供した。真空蒸留は無色油としての 7.87 g (76%) の N - 1 - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) ブタン - 1, 4 - ジアミンを供した。

bp 165-170℃ (0.8 mm) ;

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.15–1.75 (m, 6 H), 2.72 (t, 2 H), 3.25 (br s, 2 H, NH_2), 4.75 (br s, 1 H, NH), 6.30 (d, $J = 9$ Hz, ピリジンH-3), 7.47 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 9$ Hz, 1 H, ピリジンH-4), 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, ピリジンH-6) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 26.87, 31.09, 41.87, 42.20, 108.07, 139.66, 148.71。

N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンについて記載したものと類似の方法を利用し、DMSO (75ml) 中の水素化ナトリウムの60%の鉱物油分散物 (1.20 g, 30.1mmol)、N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)ブタン-1,4-ジアミン (7.00 g, 28.7mmol) 及びジクロロベンジルクロリド (5.62 g, 28.7mmol) は油を供した。 CH_2Cl_2 50 : CH_3OH 50 : 濃 NH_4OH 1 の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは油としての2.32 g (20%) のN-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)ブタン-1,4-ジアミンを供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.50 (m, 4 H, CH_2 及び NH_2), 2.72 (t, 2 H), 3.45 (t, 2 H, NCH_2) 4.68 (s, 2 H, ArCH_2), 6.35 (d, $J = 9$ Hz, ピリジンH-3), 7.00–7.55 (m, 4 H, ArH), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ピリジンH-6) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 24.48, 30.93, 41.87, 48.81, 59.76, 106.61, 107.10, 126.28, 128.77, 130.45, 139.12, 139.60, 148.60, 156.29 。

THF(20ml)中のN-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)ブタン-1,4-ジアミン (1.01 g, 2.48mmol) の溶液にTHF(15ml)中の3-(イミダゾール-1-イル

)プロピルイソチオシアネート(431mg, 2.48mmol)を滴下した。窒素下で室温において一夜攪拌後、溶媒を減圧下で除去した。得られる残渣をヘキサレンジエチ

ルエーテルと粉碎し、固体を得た。塩化メチレン-ジエチルエーテルからの再結晶化は白色結晶としての1.00 g (71%) の表題の化合物を供した。

mp 139-141°C ;

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) d 1.61 (m, 4 H) , 2.07 (m, 2 H) , 3.50 (m, 6 H) , 4.00 (t, 2 H) , 4.62 (s, 2 H, ArCH_2) , 6.30 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1 H, ピリジンH-3) , 7.15 (m, 9 H) , 8.12 (d, 1 H, ピリジンH-6) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) d 24.70, 26.33, 30.44, 41.28, 43.87, 44.64, 48.43, 50.97, 106.77, 107.32, 119.23, 126.17, 128.61 , 130.62, 130.99, 136.89, 138.74, 139.77, 148.54, 182.94。

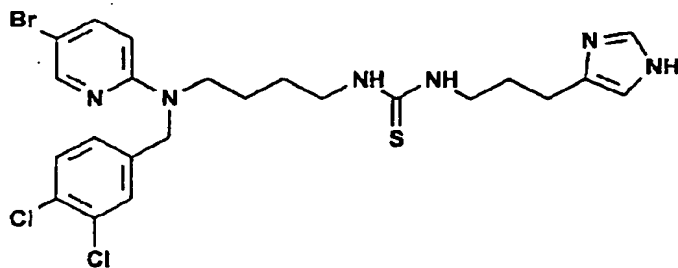
分析

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{S}$ についての計算値 : C, 48.42 ; H, 4.78 ; N, 14.74。

実験値 : C, 48.24 ; H, 4.89 ; N, 14.63。

実施例 24

1 - (4 - (N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



THF(45ml)中のDCC (858mg, 4.16mmol) 、二硫化炭素 (1.85 g , 44.2mmol) 及び N - 1 - (5 - プロモピリド - 2 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ブタン - 1 , 4 - ジアミン (1.68 g , 4.16mmol) の混合物は油を供した。ヘキサン80 : EtOAc 20 : Et₃N 1 の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製は油としての1.53 g (83%) の 4 - [N - (5 - プロ

モピリド-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノブチルイソチオシアネートを供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.72 (m, 4 H), 3.54 (m, 4 H), 4.65 (s, 2 H, ArCH_2), 6.32 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 6.97-7.50 (m, 4 H), 8.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ピリジンH-6) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 24.32, 27.36, 44.80, 47.90, 51.62, 107.10, 126.18, 128.66, 130.56, 130.99, 132.67, 138.63, 139.71, 148.60, 156.18 。

THF(20ml)中の3-(1-トリフェニルメチル- ^1H -イミダゾル-4-イル)プロピルアミン (0.50 g, 1.51mmol) の懸濁物にTHF(10ml)中の4-[N-(5-プロモピリド-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノブチルイソチオシアネート (0.67 g, 1.51mmol) の溶液を窒素雰囲気下で滴下した。室温で一夜攪拌後、溶媒を減圧下で除去して油を得た。 Cl_2H_2 100 : CH_3OH 2.5 : Et_3N 2.5を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは0.62 g (71%) の無色油を供した。この油を2 NのHCl(50ml)及びエタノール (10ml) の混合物に懸濁し、そして10 h 還流した。冷却後、沈殿したトリフェニルメタノールを濾過し、そして濾液をエバポレーションした。その残渣を2 NのNaOH (40ml) に懸濁し、そして水性相を塩化メチレンで抽出した (3 \times 50ml) 。合わせ

た塩化メチレン抽出物を水で洗い (3 \times 50ml) 、乾かし (Na_2SO_4) 、濾過し、そしてエバポレーションして吸湿性固体としての107mg(18%)の表題の化合物を得た :

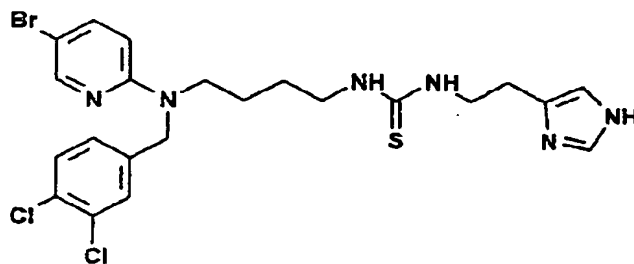
mp 63-67 $^{\circ}\text{C}$;

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.50–2.00 (m, 6 H), 2.60 (m, 2 H), 3.45 (br m, 6 H), 4.63 (s, 2 H, ArCH_2), 5.95–7.50 (m, 9 H, ArH 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$), 8.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H, ピリジンH-6) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 23.51, 24.65, 28.88, 43.39, 44.37, 48.59, 50.87, 106.72, 107.37, 115.12, 126.23, 128.66, 130.56, 130.89, 132.62, 134.14, 138.20, 148.49, 156.29, 181.65 。

実施例 25

1 – (4 – (N – (5 – ブロモピリジン – 2 – イル) – N – (3, 4 – ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) – 3 – (2 – (1 H – イミダゾル – 4 – イル) エチル) チオユレア



THF(10ml)中のヒスタミン(352mg, 3.17mmol)の懸濁物を0～5℃に冷却し、そしてTHF(20ml)中の4-[N-(5-ブロモピリド-2-イル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル)]アミノブチルイソチオシアネート(1.41g, 3.17mmol)を滴下した。一夜攪拌後、溶媒を減圧下で除去して油を得、これをEtOAc 85:CH₃OH 15:濃NH₄OH 1の溶媒系を利用するフラッシュクロマトグラフィーにより

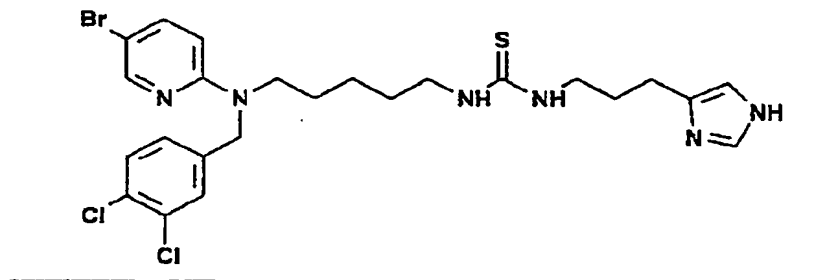
精製した。TLCにより均質な画分を合わせ、そして減圧下でエバポレーションして白色泡としての1.59g(90%)の表題の化合物を得た。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.60 (m, 4 H), 2.80 (m, 2 H), 3.60 (m, 8 H), 4.63 (s, 2 H, ArCH_2), 6.37 (s, 1 H), 6.79–7.55 (m, 7 H, ArH 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 24.65, 26.27, 26.65, 43.94, 44.21, 48.49, 50.87, 106.72, 107.37, 115.34, 126.17, 128.61, 130.56, 130.94, 132.62, 134.68, 139.82, 148.44, 156.29, 181.59 。

実施例 26

1 - (5 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ) ペンチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) プロピル) チオユレア



N - 1 - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) エタン - 1 , 2 - ジアミンについて記載の通りの一般的な方法に従い、2 , 5 - ジブロモピリジン (8.42 g , 35.5 mmol) 、ピリジン (3.54 g , 44.8 mmol) 及び 1 , 5 - ジアミノペンタン (25.0 g , 24.7 mmol) は油を供した。溶媒として CH_2Cl_2 50 ; CH_3OH 50 : 濃 NH_4OH 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは油としての 5.50 g (60%) の N - 1 - (5 - ブロモピリド - 2 - イル) ペンタン - 1 , 5 - ジ

アミンを供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.50 (m, 6 H), 1.85 (br s, 2 H, NH_2), 2.72 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 4.70 (br s, 1 H, NH), 6.30 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 7.47 (dd, 1 H, ピリジンH-4), 8.09 (d, 1 H, ピリジンH-6)

;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 24.38, 29.40, 33.75, 41.88, 42.50, 106.88, 107.19, 140.00, 149.06, 157.50。

N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンの合成についての記載と似たようにして、DMSO (50 ml) 中の水素化ナトリウムの60%の鉱物油分散物、N-1-(5-ブロモピリド-2-イル)ペンタン-1,5-ジアミン (5.50 g, 21.3 mmol) 及び3,4-ジクロロベンジルクロリド (4.60 g, 23.4 mmol) は油を供した。溶媒として CH_2Cl_2 50 : CH_3OH 50 : 濃 NH_4OH 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製は油としての1.46 g (16%) のN-1-(5-ブロモピリド-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)ペンタン-1,5-ジアミンを供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.35 (m, 6 H), 2.70 (m, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 4.68 (s, 2 H, ArCH_2), 6.35 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 7.35 (m, 4 H, ArH), 8.15 (d, 1 H, ピリジンH-6)。

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 24.38, 27.19, 33.75, 42.20, 49.06, 50.63, 106.25, 107.50, 126.25, 127.81, 130.94, 131.25, 131.90, 139.69, 140.00, 149.06, 156.56。

一般的な方法に従い、THF (45 ml) 中のDCC (722 mg, 3.50 mmol)、二硫化炭素 (2.84 g, 37.3 mmol) 及びN-1-(5-ブロモピリド

-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)ペンタン-1,5-ジアミン (1.46 g, 3.50 mmol) は油を供した。ヘキサン80 : EtOAc 20 : Et_3N 1 を利用するフラッシュクロマトグラフィーは油としての1.38 g (86%) の5-[N-(5

ープロモピリドー2-イル) -N-(3,4-ジクロロベンジル)] アミノペンチルイソチオシアネートを供した。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.60 (m, 6 H), 3.47 (m, 4 H), 4.69 (s, 2 H, ArCH_2), 6.35 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, ピリジンH-3), 7.33 (m, 4 H), 8.17 (d, 1 H, ピリジンH-6) ;

^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 23.99, 26.44, 29.63, 44.86, 48.65, 50.92, 106.72, 107.05, 126.23, 128.72, 130.51, 132.62, 138.90, 139.66, 148.60, 156.24。

3-[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]プロピルアミン (1.02 g, 2.77 mmol) の溶液を THF (20 ml) に溶かし、そして THF (40 ml) 中の 5-[N-(5-プロモピリド-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノペンチルイソチオシアネート (1.27 g, 2.77 mmol) を 0~5℃ にて窒素雰囲気下で滴下した。この反応体を室温にまで温め、そして一夜攪拌した。この反応混合物を更なる 3-[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]プロピルアミン (0.182 g, 0.495 mmol) で処理し、そして 24 h 還流した。溶媒の除去は油を供し、それを EtOAc 90 : CH_3OH 4 : Et_3N 4 の溶媒系を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。TLC による均質な画分を合わせ、そしてエバポレーションして 2.20 g の泡を得た。トリチル保護化チオユレアを 1 N の HCl (50 ml) において 1.5 h 還流し、そして沈殿したトリフェニルメタノールを濾過により除去した。その濾液をジエチル

エーテルで抽出し (2 × 100 ml)、水で洗い (100 ml)、1 N の NaOH で pH 14 に調整し、そして酢酸エチルで抽出した (3 × 100 ml)。合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗い (2 × 50 ml)、乾かし (Na_2SO_4)、濾過し、そしてエバポレーションした。得られる残渣を溶出液として EtOAc 85 : CH_3OH 15 : 濃 NH_4OH 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにかけた。TLC により均質な画分を合わせ、そしてエバポレーションして泡としての 500 mg (31%) の表題の化合物を得た。

^1H NMR (90 MHz CDCl_3) δ 1.15–2.00 (m, 8 H), 2.25 (m, 2 H), 3.45 (m, 6 H), 4.64 (s, 2 H, ArCH_2), 6.25–8.13 (m, 10H, ArH 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$);

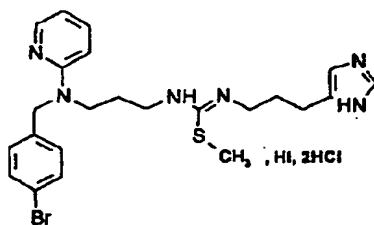
^{13}C NMR (90 MHz CDCl_3) δ 23.86, 24.43, 26.98, 29.04, 43.61, 44.64, 48.97, 50.98, 106.78, 107.48, 126.44, 128.88, 130.67, 134.35, 139.17, 139.93, 148.65, 156.51, 181.70。

分析

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrCl}_2\text{N}_6\text{S}$ についての計算値: C, 49.32; H, 5.00; N, 14.38。

実験値: C, 49.12; H, 5.16; N, 14.15。

実施例 27



N1-[3-(イミダゾル-4(5)-イル)プロピル]-N2-[3-{(4-
-プロモベンジル)-N-(ピリジン-2-イル)-アミノ}プロピル]-S-
メチルイソチオユレア・ヨウ素酸塩・二

塩酸塩

無水エタノール (50ml) 中の N-1-[3-(イミダゾル-4(5)-イル)プロピル]-N2-[3-[N-(4-プロモベンジル)-N-(ピリジン-2-イル)-アミノ]プロピル]-チオユレア二塩酸塩 (実施例 1 において調製) (580mg, 1.035mmol) の溶液に、窒素雰囲気下でヨードメタン (0.10ml, 1.279mmol) を加え、そしてこの反応混合物を 60 h 室温で攪拌した。ヨードメタン (0.025ml, 0.32mmol) を加え、そして反応混合物を更に 5 h 室温で攪拌した。揮発物を真空エバポレーションして非晶質粉末としての 0.7 g (97%) の表題の化合物を得た。

TLC: $R_f = 0.40$ (SiO_2 / メタノール / トリエチルアミン = 75 : 25)。

HPLC保持時間 = 12.58分 (5 μ M C18 4 \times 250mmカラム ; 室温で10分かけて
15%のアセトニトリル / 0.1Nの水性硫酸アンモニウムから25%のアセトニトリ
ル / 0.1Nの水性硫酸アンモニウム、pH=2.5に至る勾配で溶出)。

^1H NMR (200 MHz D_2O) δ_{H} 2.12 (m, 4 H), 2.71 (s, 3 H
 , SCH_3), 2.85 (t, 2 H), 3.61 (m, 4 H), 3.84 (m, 2 H
) , 4.95 (s, 2 H, $\text{CH}_2 - \text{Ph}$), 7.02 (t, 1 H), 7.22 (d,
 2 H), 7.30 (d, 1 H), 7.42 (bs, 1 H), 7.52 (d, 2 H)
 , 7.98 (d, 1 H), 8.05 (bs, 1 H), 8.80 (d, 1 H)。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 97/00222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC6: C07D 401/12, C07D 213/74, A61K 31/44 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC5: C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS-ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 3631334 A1 (HEUMANN PHARMA GMBH & CO.), 17 March 1988 (17.03.88) --	1-10, 12-15, 24-29
X	EP 0448765 A1 (HEUMANN PHARMA GMBH & CO.), 2 October 1991 (02.10.91) --	1-10, 12-15, 24-29
X	US 5021431 A (ARMIN BUSCHAUER ET AL), 4 June 1991 (04.06.91) --	1-10, 12-15, 24-29
X	WO 8707891 A1 (CEDONA PHARMACEUTICALS B.V.), 30 December 1987 (30.12.87) -- -----	1-10, 12-15, 24-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "R" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 July 1997		12-08-1997
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 665 02 86		Authorized officer Göran Karlsson Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 97/00222

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16, 17, 20, 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
A method for treatment of the human or animal body by therapy, see rule 39.1.
2. ☒ Claims Nos.: 23
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 23 is obscure and does not clearly define the matter for which protection is sought, c.f. Article 6.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

01/07/97

PCT/DK 97/00222

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3631334 A1	17/03/88	AU 606882 B	21/02/91
		AU 7767287 A	17/03/88
		CA 1249829 A	07/02/89
		DE 3775319 A	30/01/92
		EP 0262448 A,B	06/04/88
		SE 0262448 T3	
		HU 212302 B	28/05/96
		IE 59278 B	09/02/94
		JP 63083072 A	13/04/88
		KR 9510326 B	14/09/95
		US 4912119 A	27/03/90
		ZA 8706163 A	23/02/88
EP 0448765 A1	02/10/91	SE 0448765 T3	
		AT 109979 T	15/09/94
		AU 637882 B	10/06/93
		CA 2037433 A	01/10/91
		DE 59006842 D	00/00/00
		IE 65252 B	18/10/95
		IL 97424 A	26/05/95
		JP 7089939 A	04/04/95
US 5021431 A	04/06/91	AU 589586 B	19/10/89
		CA 1266657 A	13/03/90
		DE 3512084 A	09/10/86
		EP 0199845 A,B	05/11/86
		SE 0199845 T3	
		IE 58777 B	17/11/93
		JP 61236771 A	22/10/86
		KR 9311491 B	08/12/93
		KR 9311526 B	10/12/93
		DE 3528214 A	12/02/87
		DE 3528215 A	12/02/87

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

01/07/97

International application No.

PCT/DK 97/00222

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8707891 A1	30/12/87	AU 604727 B	03/01/91
		AU 7589387 A	12/01/88
		CA 1296716 A	03/03/92
		DE 3772202 A	19/09/91
		EP 0302896 A,B	15/02/89
		SE 0302896 T3	
		NL 8601585 A	18/01/88
		SU 1802811 A	15/03/93
		US 5010095 A	23/04/91
<hr/>			

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709		A 6 1 K 31/4709	
	31/5377	31/5377	
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	
	5/02	5/02	
	9/00	9/00	
	35/00	35/00	
	43/00	43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/75		C 0 7 D 213/75	
	215/38	215/38	
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU		
(72) 発明者	アンゼルセン, ヘンリック スネ デンマーク国, デーヨー—2100 コペンハーゲン, エー, カステルバイ 24 エステー, テーボー.		

THIS PAGE BLANK (USPTO)